

Recherches pharmacologiques sur quelques préparations de Cascara

THÈSE

Présentée et publiquement soutenue devant la Faculté de Pharmacie de Montpellier

Le 18 Juillet 1942

PAR

Alice VERNON

Pharmacien

Pour obtenir le titre de Docteur de l'Université

(MENTION : PHARMACIE)

Jury :

{ A. ASTRUC, professeur, *Président*
DOLIQUE, professeur
GIROUX, Maître de Conférences

{ *Assesseurs*

MONTPELLIER

IMPRIMERIE DU PROGRÈS

7, Rue Castel-Molton — Téléphone 51-85

1942

**Recherches pharmacologiques
sur quelques préparations de Cascara**

UNIVERSITE DE MONTPELLIER

FACULTÉ DE PHARMACIE

N° 294

Recherches pharmacologiques sur quelques préparations de Cascara

THÈSE

Présentée et publiquement soutenue devant la Faculté de Pharmacie de Montpellier

Le 18 Juillet 1942

PAR

Alice VERNON

Pharmacien

Pour obtenir le titre de Docteur de l'Université

(MENTION : PHARMACIE)

Jury :

A. ASTRUC, professeur, *Président*

DOLIQUE, professeur

GIROUX, Maître de Conférences

Assesseurs

MONTPELLIER

IMPRIMERIE DU PROGRÈS

7, Rue Castel-Molton — Téléphone 51-85

1942

Faculté de Pharmacie de Montpellier

ADMINISTRATION

MM.	
A. ASTRUC (O. *, I. P. ☉).....	Doyen.
A. FAUCON (O. *, I. P. ☉, ☿, C. ✕) G. O. ✕).....	Assesseur.
TOURRETTE (I. P. ☉).....	Secrétaire.

PROFESSEURS

MM.	
A. ASTRUC (O. *, I. P. ☉).....	Pharmacie galénique et industrielle.
C. HOLLANDE (I. P. ☉).....	Zoologie et microbiologie.
A. JUILLET (I. P. ☉).....	Botanique et matière médicale.
A. FAUCON (O. *, I. P. ☉, ☿, C. ✕) G. O. ✕).....	Pharmacie chimique.
E. CANALS (I. P. ☉).....	Physique.
M. MOUSSERON (A. ☉).....	Chimie organique.
P. JAULMES.....	Analyse et Toxicologie.
R. DOLIQUE (A. ☉).....	Chimie minérale.
R. GRANGER, chargé du cours....	Chimie biologique.

DOYEN HONORAIRE

M. G. MASSOL (*, I. P. ☉, ☿)

PROFESSEURS HONORAIRES

M.	
F. JADIN (O. *, I. P. ☉), Doyen honoraire de la Faculté de Pharmacie de Strasbourg.	
M. MOUSSERON (A. ☉), Professeur à la Faculté des Sciences.	

MAITRE DE CONFÉRENCES

M. J. GIROUX

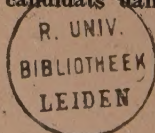
CHARGÉS DE COURS COMPLÉMENTAIRES

MM.	
A. JUILLET (I. P. ☉).....	Botanique.
A. FAUCON (O. *, I. P. ☉, ☿, C. ✕) G. O. ✕).....	Fonctions en chimie organique.
E. CANALS (I. P. ☉).....	Hydrologie
P. JAULMES.....	Toxicologie.
R. DOLIQUE (A. ☉).....	Chimie organique.
J. GIROUX.....	Zoologie.
J. SUSPLUGAS.....	Cryptogamie.
L. ASTRUC.....	Législation pharmaceutique.

CHEFS DE TRAVAUX PRATIQUES

MM.	
L. FARRE (I. P. ☉).....	Chimie et Pharmacie.
SUSPLUGAS.....	Histoire naturelle.
CASTEL.....	Chimie.

NOTA. — La Faculté de Pharmacie n'accepte la responsabilité d'aucune des opinions émises par les candidats dans les Thèses ou Synthèses qui sont présentées.



A MON GRAND-PERE

A MA MERE ET A MON PERE

A MA SŒUR

A MES PARENTS

A MES AMIS

A MON MAITRE ET PRESIDENT DE THESE
MONSIEUR LE DOYEN A. ASTRUC
Professeur de Pharmacie galénique et industrielle
Correspondant National de l'Académie de Médecine
Officier de la Légion d'honneur

A MONSIEUR LE PROFESSEUR DOLIQUE
Professeur de Chimie minérale
à la Faculté de Pharmacie

A MONSIEUR GIROUX
Maître de Conférences

A. V.

Avant-Propos

Avant de présenter ce travail à l'appréciation de mes Maîtres, il m'est infiniment agréable d'adresser à ceux qui m'ont guidée dans mes études pharmaceutiques le témoignage de ma vive reconnaissance.

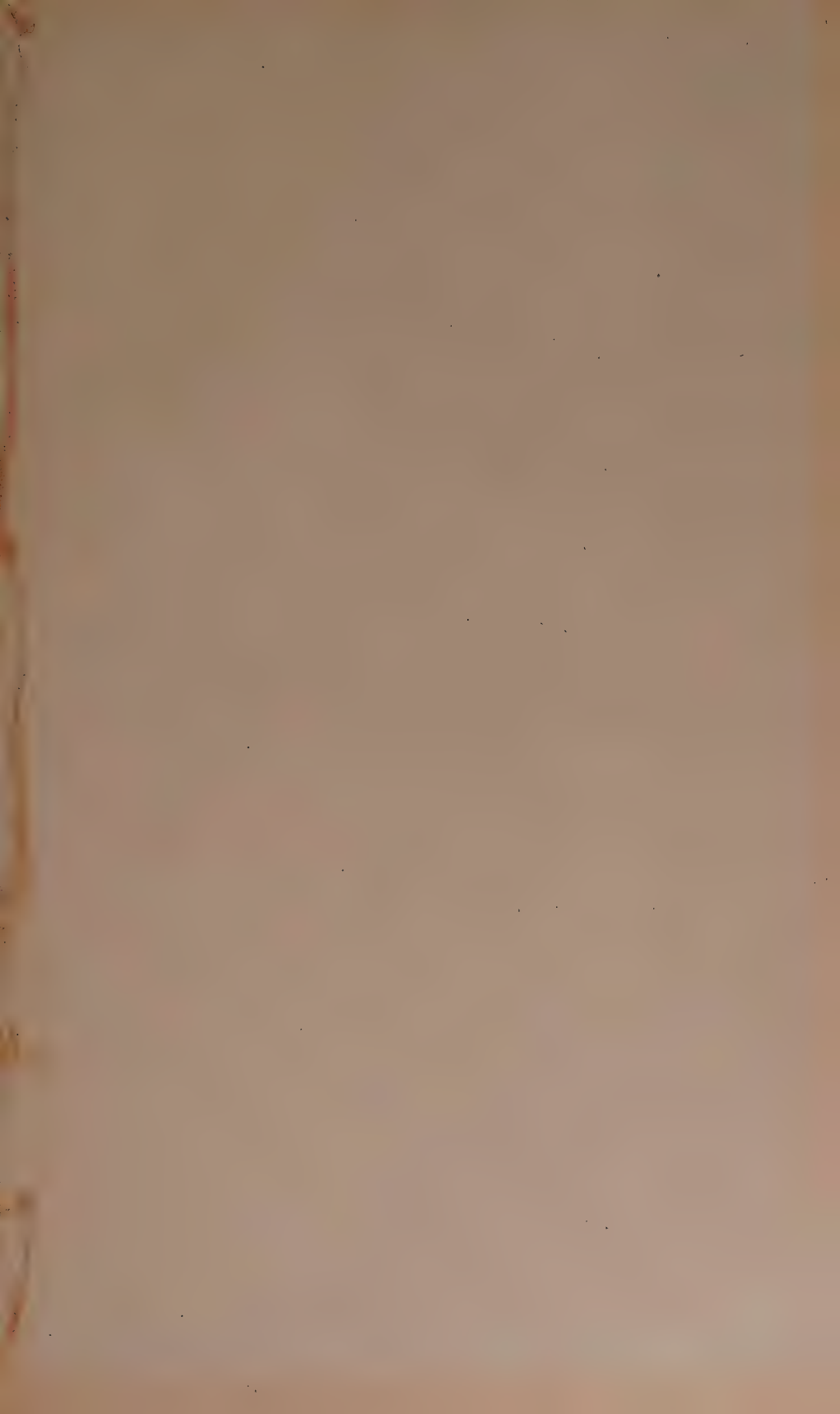
Mes remerciements vont tout d'abord à Monsieur le Doyen ASTRUC, qui a bien voulu m'accueillir dans son laboratoire. Ce maître éminent n'a cessé, au cours de ce travail, de me prodiguer ses précieux conseils et ses encouragements. Il s'est toujours montré à mon égard d'une délicate bonté et d'une affectueuse sollicitude; qu'il veuille bien trouver ici le témoignage de ma profonde gratitude et de mon respectueux attachement.

Je tiens à remercier Monsieur le Professeur DOLIQUE de la nouvelle preuve d'intérêt qu'il me donne en acceptant de faire partie de mon jury de thèse.

Qu'il me soit permis de formuler ma reconnaissance à Monsieur GIROUX, Maître de Conférences. Je lui dois en particulier la partie pharmacodynamique de ce travail. Son savoir et son temps ont toujours été à ma disposition. Je l'en remercie sincèrement.

Ma reconnaissance va également à mes Maîtres de la Faculté de Pharmacie, dont je n'oublierai jamais l'enseignement et la bienveillance.

Je remercie aussi Monsieur le Docteur ROCHICOLI et mes camarades de laboratoire, tout particulièrement Mlles BÉRANGER, DESBORDES; MM. HOARAU, DEPRADES, et RICARD, de l'aide amicale qu'ils m'ont toujours apportée.



Par suite de circonstances diverses, la présentation et l'impression de cette thèse n'ont point donné une idée exacte des recherches effectuées dans le laboratoire de Pharmacie Galénique et de Pharmacodynamie.

Le Jury, tenant compte du fond même de la thèse l'a acceptée, mais il a été unanime à demander l'insertion de cet additif dans tous les exemplaires distribués, pour que le lecteur veuille bien se reporter à une publication ultérieure des professeurs Astruc et Giroux sur le même sujet.

A. A. - R. D. - J. G.

Introduction

Notre travail entre dans le cadre général des recherches effectuées au laboratoire de pharmacie galénique et de pharmacodynamie de notre Faculté, sur les purgatifs à principes anthraquinoniques. —

Le but recherché, nous le rappelons, est de connaître la valeur médicamenteuse des drogues anthraquinoniques indigènes, par rapport à celle des drogues étrangères dont notre marché est tributaire, et cela en vue de l'obtention de la forme galénique à administrer; mais, pour résoudre ce problème, il convient tout d'abord, pour chaque drogue, de déterminer précisément quelle est la préparation pharmaceutique la meilleure.

M. le Doyen ASTRUC et M. GIROUX ont bien voulu nous confier l'étude pharmacologique du Cascara (*Rhamnus Purshiana* D. C.), un examen rapide des différentes préparations de cette drogue, dans les diverses pharmacopées, ayant révélé les divergences d'opinion entre les auteurs sur le choix du solvant et du mode d'extraction.

C'est l'historique de ces travaux qui constitue la première partie de notre travail.

Nos recherches personnelles peuvent être divisées en deux parties.

Dans une série de recherches pharmacologiques nous faisons varier d'abord la *nature du solvant*, employant tour à tour l'eau et l'alcool à des titres divers (Alcool à 14°, 30°, 50° et 90°), puis le *procédé d'extraction*: successivement la macération, la digestion, l'infusion, la décoction et la lixiviation seront étudiées.

Pour ce dernier mode d'extraction, nous souvenant de la série de recherches entreprises sous l'impulsion du Doyen ASTRUC, dans son laboratoire, sur la lixiviation à chaud, nous avons opéré non seulement à la température ordinaire, mais aux températures de 35° et de 50°, déjà expérimentées par d'autres chercheurs, et en particulier par Mlle BÉRANGER (7) (1939), BARRAU (6) (1940). Il nous sera ainsi possible de comparer nos résultats à ceux de ces auteurs.

D'autre part, l'étude des deux extraits fluides, l'un amer, inscrit au Codex de 1908; l'autre privé d'amertume, devenu officiel depuis le supplément de 1925, sera plus spécialement poussée. Pour nous rendre compte de la valeur des formes préparées par nos soins, nous avons tenu compte des recherches de Mlle VIGO (81) (1942), sur les méthodes de dosages chimiques et physiologiques des drogues à oxyméthylanthraquinones. Toutefois, nous y avons ajouté la purgation chez l'homme.

Enfin, l'action toxique des préparations du Cascara sur l'appareil circulatoire, lorsqu'elles sont administrées par voie intraveineuse, ayant été signalée par TSCHÉZLŌW (80) (1896), il nous a paru intéressant, dans une nouvelle série de recherches, de reprendre cette étude en la précisant, grâce aux techniques actuelles de la pharmacodynamie.

Cet ensemble de recherches devait nous permettre, dans notre esprit, de formuler une réponse au problème posé, c'est-à-dire le choix de la meilleure forme de Cascara à la fois la plus active du point de vue purgatif et la moins toxique.

Notre travail comprendra donc trois parties :

PREMIERE PARTIE

ETUDE GENERALE DE L'ECORCE DE *RHAMNUS PURSHIANA* D. C.

CHAPITRE PREMIER

La drogue

- A) *Synonymie et localisation géographique;*
- B) *Description morphologique et anatomique;*
- C) *Falsifications;*
- C) *Composition chimique.*

CHAPITRE II

Formes pharmaceutiques

- A) *Extraits;*
- B) *Teintures;*
- C) *Préparations diverses.*

CHAPITRE III

Actions physiologiques et usages

DEUXIEME PARTIE

ETUDE EXPERIMENTALE DES PROCÉDES D'ÉPUISEMENT DU CASCARA

CHAPITRE PREMIER

*Méthodes utilisées pour le dosage chimique
et physiologique de la drogue.*

- A) *Méthodes chimiques;*
- B) *Méthodes physiologiques.*

CHAPITRE II

*Etude de la valeur comparée
des méthodes d'épuisement par l'eau.*

— *Extrait alcoolique à 14°.*

A) *Forme tisane:*

- *Macération;*
- *Digestion;*
- *Infusion;*
- *Décoction.*

B) *Forme extrait fluide:*

- I *Percolation à froid;*
- II *Percolation à chaud.*

CHAPITRE III

*Etude de la valeur comparée de la lixiviation
par des alcools de titres différents.*

A) *Alcool à 50° :*

— à froid;

— à chaud;

— en présence de Magnésie.

B) *Alcool à 30°.*

C) *Alcool à 90°.*

Méthode de purgation chez l'homme

III^e PARTIE

CONTRIBUTION A L'ETUDE DU MECANISME D'ACTION DES PREPARATIONS DE CASCARA

Action sur la circulation:

Pression carotidienne;

Cœur *in situ*;

Circulation rénale.

Action sur la respiration.

PREMIÈRE PARTIE

**Étude Générale de l'écorce de
« Rhamnus Purshianna » D.C.**

CHAPITRE PREMIER

LA DROGUE

A) *Synonymie et localisation géographique.* — D'après le Codex, le Cascara-Sagrada, qui fait l'objet de notre travail, doit répondre à l'écorce de *Rhamnus Purshiana* D. C., rhamnacée décrite pour la première fois par le botaniste allemand Frédéric PURSH, d'où l'épithète *Purshiana* donnée à cette espèce.

Rhamnus Purshiana D. C. est synonyme de *Rhamnus Alnifolia* PURSH et de *Frangula Purshiana* COOP. Par contre, il doit être distingué de *Rhamnus Californica*, bien que certains auteurs, tels BRANDEGEE (12) (1891) et BRANDYE (12) (1891), confondent les deux espèces. Nous verrons, lors de l'étude des falsifications, que, bien souvent, les écorces commerciales répondent non seulement à l'espèce type, mais à un mélange d'espèces variées.

Le nom de *Rhamnus Purshiana* D. C. fut officiellement adopté en 1890. Il se substitua à celui de *Rhamnus Cathartica*, donné couramment à cette espèce. Quant au terme de *Cascara Sagrada*, dès cette date, il désigna officiellement l'écorce et de nombreux noms locaux furent abandonnés. Certains subsistent cependant: café

sauvage, café de l'ouest, bois d'ours, bois de Setim, Chittin, baies de pigeons, écorce amère, écorce jaune, bearberry, barberry, etc... John L. DAVIDSON (24) (1922) souligne le danger que peut provoquer l'emploi de tels noms pour désigner le Cascara. « Il est très souhaitable, dit cet auteur, que l'application au Cascara des noms tels que Bearberry (*Artostaphylos uva ursi*) et Barberry (*Berberis aquifolium* et *Berberis nervosa*) soit abandonnée pour éviter les erreurs commises par les droguistes et les ramasseurs d'écorce ».

Localisation géographique. — *Rhamnus Purshiana* est originaire de l'Amérique du Nord. On le rencontre, en particulier, aux environs du Puget-Sound, au sud de la Californie Centrale, en bordure des montagnes situées au nord de Washington, jusqu'au Bitter-Root-Range, dans l'Idaho; sur les rives du Flathead-Lake, en Montana, parfois sur les flancs orientaux de la Sierra-Nevada, sur les monts du Colorado et du Texas Occidental. On le trouve aussi dans la partie montagneuse de la Californie du Sud, de l'Arizona et du Nouveau-Mexique.

Cependant, la drogue n'est pas produite par toutes ces régions en quantité suffisante pour alimenter le commerce. Seules, les régions s'étendant de l'Eureka et de la Californie, au sud, jusqu'à Campell River, Vancouver Island, au nord, peuvent être considérées comme grandes productrices. En Californie, les bords des rivières de Requa et d'Orick, le plateau situé en arrière de Crescent-City et les bords de Lower-Klamath-River, sont riches en écorces, mais assez peu cependant si l'on considère la production globale. En Colombie britannique, deux secteurs produisent la drogue: le premier s'étend à l'ouest de la vallée de Lower-Frazier-River,

jusqu'à Yale; le second, à l'est, de l'île de Vancouver, de Victoria jusqu'à Campbell-River.

En étendue, le plus grand pourcentage d'écorce a été recueilli dans l'Oregon de l'Est et à Washington; dans ces deux Etats, les arbres sont nombreux et atteignent leur maximum de développement.

Hors de ces régions productrices, le Cascara pousse sous forme d'arbrisseau, fait dû au climat, au sol, ou à des facteurs variés. L'écorce n'est pas alors très riche en oxyméthylanthraquinones et n'est pas considérée comme une bonne sorte commerciale.

B) *Description morphologique et anatomique.* — *Rhamnus Purshiana* se présente, d'ordinaire, sous la forme d'un arbuste grêle et élancé lorsqu'il pousse en forêt, sous l'aspect buissonneux et plus ramassé lorsqu'il vient dans un endroit découvert et sec.

Sa hauteur reste cependant assez élevée, puisqu'elle varie de 5 à 7 mètres. Le plus grand échantillon connu a été trouvé sur les bords de la rivière Skagit, près de Rockport. Il a produit 1.000 livres d'écorce verte.

Le *tronc*, à sa base, mesure 20 cm. de circonférence; les *branches*, lorsqu'elles sont dans leur jeune âge, sont couvertes de poils feutrés grisâtres; les *feuilles*, caduques, ovoïdes, sont pétiolées, avec de fines dents régulières sur les bords; leurs dimensions moyennes sont les suivantes: 12 cm. de longueur et 5 cm. de largeur. Elles s'insèrent alternativement sur les rameaux. Une nervure principale, et, en général, douze nervures secondaires, divisent le limbe en des régions bien distinctes; ces feuilles, recouvertes, lorsqu'elles sont jeunes, d'un léger duvet, deviennent glabres par la suite.

Les *fleurs*, petites et blanches, sont hermaphrodites. Elles prennent naissance en grappes près des branches. Le calice est gamosépale, à 5 divisions. La corolle est composée de 5 pétales, très petits, en capuchon, ongiculés et courts. L'androcée comprend 5 étamines introrses; au fond du réceptacle, en forme de coupe, se trouve un ovaire à 3 loges, dont chaque carpelle contient un ovule anatrope pendant. Le style est simple et le stigmate lobé.

Le *fruit* est une baie d'abord rouge, puis noire, triangulaire, de la dimension d'un pois. Il présente trois noyaux monospermes. Dans la pulpe sont contenues les graines, convexes, ovoïdes, brillantes, noires ou vert olive très foncé. Elles présentent un raphé latéral et sont divisées intérieurement en deux parties. Elles traversent, inattaquées, le tube digestif des oiseaux et des mammifères qui mangent les fruits, et peuvent être ainsi transportées à de grandes distances; c'est là un mode important de dissémination de l'espèce. Le nombre de graines par arbre est en général considérable; on cite l'exemple d'un spécimen, âgé de 15 ans et d'un diamètre de 4 pouces, qui a produit 24 livres de graines.

Tous ces caractères, cependant, ne sont pas constants. Certaines modalités peuvent se présenter.

1) Le port de ces arbres varie suivant leur exposition. D'après K. BRANDEGEE (12), le *Rh. Purshiana*, s'il se trouve dans les endroits exposés au soleil et dans un terrain sablonneux, reste couché sur le sol et perd ses feuilles. Celles-ci sont, au contraire, persistantes dans les endroits ombragés.

2) Dans le comté Maurin, à plusieurs kilomètres d'Oléma, les arbres sont petits, avec des feuilles larges et

minces, s'ils voient le soleil; droites et épaisses, s'ils sont à l'abri.

Culture. — Dès la fin du siècle dernier, le commerce intensif a eu comme conséquence une récolte excessive de cette drogue. La richesse forestière de l'Oregon et de la Californie du Nord, en ce végétal, diminuèrent d'une façon notable. Dès ce moment, la culture du Cascara se développe.

Cette dernière nécessite un sol riche en humus. Les vallées, les terres d'alluvions bordant le lit des rivières sont les plus propices. Les terrains, secs, ne sont pas favorables, et l'arbre prend alors un aspect buissonneux. Un climat doux et humide est nécessaire. La multiplication peut se faire par marcotte. Mais les cultivateurs trouvent la méthode onéreuse. Le semis paraît être préférable. Cependant, les graines germent et se développent lentement, surtout à l'ombre.

En France, des essais de culture ont été effectués. Ils ont donné d'assez bons résultats.

Récolte. — La récolte est pratiquée le plus souvent sur les plants sauvages, et elle est surtout abondante dans les régions montagneuses où, durant le printemps et l'été, des familles entières vont dans les bois pour écorcer les troncs et les branches de Cascara. Mais il existe également des cultures de cette espèce pour les besoins de la droguerie.

La récolte des écorces se fait d'ordinaire d'avril en septembre. Elle devrait se faire, selon TSCHIRCH (77), soit en mars-avril, soit à la fin de l'automne, époques où la plante serait le plus riche en anthraquinones. Le Docteur JARDINE (45) est également de cet avis et précise que la récolte en automne donne des écorces aussi riches

que celles récoltées au printemps après les pluies. L'écorce se laisse facilement détacher du bois. On abat l'arbre, et on pratique sur le tronc, à l'aide d'un couteau court, à large lame, des incisions longitudinales. La même opération est répétée sur les branches, sauf sur les plus petites. Les arbres d'un diamètre inférieur à 10 cm. ne sont pas abattus.

Par grattage à l'étrille, on enlève la mousse ou le sable qui souillent l'écorce. Cette opération est faite très soigneusement par les petits récolteurs; il n'en est pas toujours de même pour les gros producteurs.

La face interne de certains lots peut présenter des morceaux de bois blanc. Il s'agit alors du « Cascara hors saison », recueilli à une époque défavorable. L'écorce, à ce moment, adhère au bois et, pour la détacher, il a fallu un instrument tranchant. Ces débris de bois sont donc l'indice d'une récolte effectuée dans de mauvaises conditions et sont d'un grand secours pour évaluer la qualité de la drogue.

L'écorce détachée est ensuite séchée. Dans ce but, on l'étend au soleil pendant environ quatre jours, la face interne tournée vers le sol, de façon à éviter la décoloration; par la dessiccation l'écorce s'enroule sur elle-même. Elle perd 60 % de son poids et prend une belle couleur brune. Toutefois, si l'écorce a été récoltée par une période de pluie, la dessiccation est plus difficile; elle est fréquemment tachée de noir et parfois même entièrement noire, c'est là une sorte inférieure moins appréciée sur le marché. Certains auteurs ont critiqué ce mode de dessiccation brutale au soleil; il y aurait altération des principes actifs; ils préconisent la dessiccation en un lieu couvert. La drogue ne perd alors que 50 % de son

poids. C'est, d'après TSCHIRCH, le meilleur mode de séchage.

L'écorce, une fois desséchée, est ensuite réduite en petits fragments.

A cet effet, on l'introduit dans un sac que l'on tape sur un billot; on peut aussi employer le fouet qui sert à battre le thé. Des jeunes gens effectuent le plus souvent cette opération; en respirant les poussières de la drogue, ils en expérimentent souvent les propriétés purgatives.

On met l'écorce en paquets pesant de 25 à 50 kilogs, que l'on conserve dans un endroit sec; ils sont ensuite acheminés soit directement vers New-York, quand ils proviennent de l'Etat de Washington; soit vers San-Francisco via New-York-Nouvelle-Orléans.

La drogue se présente généralement sous la forme de fragments de longueur variable, irréguliers, plats, ceintrés ou enroulés, d'environ 2 mm. d'épaisseur.

La face externe a une teinte grise, brune ou blanchâtre. Elle est, en général, viraqueuse, avec de fines lenticelles et souvent recouvertes de lichens blancs ou grisâtre. La face interne, lisse ou légèrement striée, a une couleur variable: brun jaune, brun noirâtre, parfois même violacée. La cassure, courte dans la partie externe, est un peu fibreuse à la face externe. La section montre deux zones: une externe, mince et claire; une interne, plus épaisse et plus foncée, se colorant en rouge par les alcalis. L'odeur est faible et peu nauséabonde, la saveur amère et mucilagineuse.

La première description anatomique de l'écorce de cascara est due à PRESCOT (63) (1879).

Cette écorce présente, en coupe transversale, de l'extérieur vers l'intérieur, les particularités suivantes :

1) Absence d'épiderme; celui-ci n'existe que dans l'écorce provenant de jeunes individus, mais cette sorte n'est pas officinale;

2) Présence de suber: d'après J. MÖLLER (57) (1882), l'assise subéreuse possède une épaisseur de 4 à 5 μ ; elle est constituée par 8 à 12 rangées de cellules légèrement aplaties, à parois épaisses; elle n'est jamais imprégnée de lignine;

3) Un parenchyme cortical, dans lequel on trouve des cellules scléreuses en amas isolé, de couleur jaunâtre. Les cellules parenchymateuses présentent des grains de chlorophylle, de l'amidon, de l'oxalate de calcium en macles, et une matière colorante jaune;

4) Un liber, qui occupe à lui seul les deux tiers de l'épaisseur totale de l'écorce. Il est constitué de petites cellules irrégulières, à parois épaisses, et il est parcouru par de larges rayons médullaires où sont localisés les principes actifs en coupe transversale. On peut observer des amas de fibres libériennes et des cellules parenchymateuses contenant de l'amidon et de l'oxalate de calcium en macles.

Les caractères anatomiques de l'écorce se retrouvent dans la poudre et permettent de la caractériser. On y voit des fragments rougeâtres de suber et des fragments de parenchyme peu caractéristiques, des sclérites volumineux, de l'oxalate de calcium en macles, de l'amidon, des cellules qui proviennent des rayons médullaires et qui contiennent une matière colorante jaune.

C) *Falsifications*. — Il est classique de lire dans les ouvrages de matières médicales que le Cascara est assez peu falsifié, et cependant il est bien rare que les échantillons que l'on rencontre dans les drogueries et les officines correspondent aux écorces du seul *Rhamnus Purshiana*.

C'est qu'en effet, en raison de la plasticité de ce végétal et de ses ressemblances avec des espèces voisines, des confusions sont très souvent commises lors de la récolte des plantes sauvages: le *Rhamnus crocea* Nuttall, le *Rhamnus Tomentella* Gray, le *Rhamnus caroliana* Walter et surtout le *Rhamnus California* Gray sont les plus fréquemment confondus. Les auteurs sont d'ailleurs loin d'être d'accord sur l'authenticité de toutes ces espèces. C'est ainsi que pour BRANDEGEE (11) (1888), le *Rhamnus californica*, le *Rhamnus caroliana* et le *Rhamnus Purshiana* ne formeraient qu'une seule espèce. Toutes les formes de *Rhamnus californica* semblent se retrouver chez le *Rhamnus Purshiana* ». BRANDYLE (12) (1891), estime, lui aussi, qu'il y a identité entre ces deux derniers individus, ou, plus exactement, que ce ne sont que deux variétés d'une espèce commune: le *Rhamnus Tomentella* Gray. Tel n'est pas toutefois l'avis de RUSBY (71) (1890) qui, dans une étude critique très minutieuse, précise les caractères distinctifs entre *Rhamnus californicus* et *Rhamnus Purshiana*. Tout d'abord, les régions où poussent ces deux rhamnés ne sont pas les mêmes. Le *Rhamnus Purshiana* croît rarement dans le sud et le centre de la Californie. Le *Rhamnus californica*, au contraire, y est abondant.

L'examen des feuilles est un élément de destruction entre les deux *Rhamnus*. Les feuilles du *Rhamnus Pur-*

shiana sont plus minces que celles du *Rhamnus californica*. Le canal formé par la nervure centrale sur la partie supérieure du limbe est pubescent et bien visible chez le *Ramnus Purshiana*; chez le *Rhamnus californica*, au contraire, il est peu profond et lisse, il peut même ne pas exister.

Examinant l'écorce, RUSBY signale d'autres éléments caractéristiques. Les lichens poussent en plaques sur l'écorce de *Rhamnus Purshiana*; ils forment, au contraire, une couverture uniforme chez le *Rhamnus Purshiana*. Quand le spécimen est jeune, l'écorce interne est rouge et lustrée, chez le premier; elle est grise chez le second. Le périoderme présente de nombreux points clairs persistants pendant de nombreuses années, chez le *Rhamnus Purshiana* seulement.

Enfin, pour RUSBY (71), l'étude des caractères microscopiques permettrait de différencier infailliblement les deux écorces: les rayons médullaires sont constitués par deux rangées de cellules; ils sont courbés et divergents; ils sont plus longs et leur nombre est plus restreint. L'espace résineux, visible chez les deux *Rhamnus*, est plus grand chez le *Rhamnus californica*, les plaques résineuses sont larges, nombreuses et serrées; elles sont plus petites et plus dispersées dans l'écorce vraie. La section longitudinale ne présente aucune caractéristique spéciale. A la cassure, le *Rhamnus californica* montre une section transversale régulièrement et assez fortement crénelée. Chaque dent correspond à l'extrémité d'un rayon médullaire: elle constitue sur la surface de l'écorce une petite ampoule. La fracture, chez le *Rhamnus Purshiana*, au contraire, est lisse et très légèrement ondulée.

Tels sont, d'après RUSBY, les caractères distinctifs entre *Rhamnus Purshiana* et *Rhamnus californica*; il nous faut cependant signaler que CABANNES (17) (1896), ayant eu à sa disposition des fragments d'écorces de ces deux rhamnées, arrive à une conclusion opposée: « Le Cascara-Sagrada, écrit-il, présente les mêmes caractères aussi bien microscopiques que superficiels que le *Rhamnus californica* ». D'après cet auteur, il est assez rare de rencontrer des arbres typiques, ceci pourrait expliquer les divergences des botanistes et les confusions des récolteurs. D'ailleurs, RUSBY (71), lui-même, cite un plant authentique de *Rhamnus Purshiana* qui avait été étiqueté pendant de nombreuses années comme étant un échantillon de *Rhamnus californica*.

Cette confusion n'est d'ailleurs pas très grave, puisque, d'après JOWET (47), l'analyse chimique elle-même est identique pour ces deux rhamnées. Les deux écorces, identiques en apparence, sont, comme le remarque F.-A. BECKETT (9) (1889), également bonnes.

Quant au *Rhamnus Tomentella*, ce serait une troisième espèce, distincte des deux précédentes et caractérisée en particulier par ses feuilles blanchâtres et duvetées, aux nervures à peine visibles.

En dehors de ces rhamnées californiennes, on peut encore rencontrer dans les lots de Cascara des écorces ajoutées frauduleusement, selon toute vraisemblance, à l'arrivée en Europe: l'écorce de bourdaine, par exemple. Sans doute, l'on a affaire, là encore, à une drogue à oxyméthylanthraquinones, et si l'on ne considère que les principes actifs, cette substitution peut paraître à première vue peu importante; toutefois, des travaux en cours au laboratoire semblent bien prouver qu'il y ait des réserves à faire du point de vue physiologique.

Voici, d'ailleurs, d'après L. PLANCHON (64), quelques caractères permettant de déceler cette substitution :

CARACTÈRES	CASCARA	BOURDAINE
—	—	—
Surface externe	Gris rougeâtre, marquée de lenticelles.	Brunâtre ou gris noirâtre marqués de mouchetures blanches.
Couleur interne	Violacée ou brun jaunâtre.	Rouge brunâtre foncé.
Epaisseur	Assez grande.	
Cassure	Courtement fibreuse en dedans.	Très fibreuse en dedans.
Saveur		Moins amère.
Odeur	Spéciale, faiblement nauséuse	Nulle.
Parenchyme	Sclérites, cellules brunâtre.	Pas de sclérites. Cellules à mucilage.
Humectée d'alcali	Coloration rouge à mucilage.	Coloration rouge cerise.

Si l'on doit examiner une poudre suspecte, on aura recours, avec avantage, à l'examen microchimique: l'eau de Javel colore les rayons médullaires du Cascara en jaune, et, en rouge intense, ceux de la Bourdaine. Cette coloration disparaît lentement.

Quant aux falsifications du Cascara, par des drogues ne contenant pas de principes anthraquinoniques, elles sont peu nombreuses.

Signalons cependant: *Alnus incana* L. La falsification est difficile à déceler puisque cette écorce ne donne pas de coloration rouge avec les alcalis (réaction de BONETRAEGER, indiquant la présence des oxyméthylanthraquinones). De plus, la saveur n'est pas amère et le sclérenchyme abondant est disposé en anneaux continus et en massifs distincts.

On pourrait également signaler: *Prunus padus* L., cerisier sauvage, et diverses *amygdalées*.

D) *Composition chimique*. — C'est en 1877 que paraît la première analyse chimique de l'écorce de Cascara. Elle est due à PRESCOTT (63). Selon cet auteur, le Cascara contiendrait:

1) Une résine brune, amère, qui, traitée par la potasse, donne une coloration rouge pauvre. Cette résine est soluble dans le chloroforme, le benzène, le sulfure de carbone et les alcalis caustiques. Elle est peu soluble dans l'eau;

2) Une résine rouge, qui est presque insipide. Traitée par la potasse, elle devient brun vif. Elle est peu soluble dans l'éther, le chloroforme, le sulfure de carbone; elle est soluble dans l'alcool fort, mais insoluble dans l'eau;

3) Une résine légèrement jaune, qui ne donne pas de coloration par la potasse; elle est soluble dans le chloro-

forme, légèrement soluble dans le benzène, soluble dans l'alcool chaud; peu soluble dans l'alcool froid à 70°; insoluble dans l'eau;

4) Une substance blanche, cristallisée en pyramide. Elle est peu soluble dans le chloroforme, l'éther, l'éther de pétrole;

5) Du tanin, de l'acide oxalique, de l'acide malique, une huile grasse, une huile volatile, de la cire, de l'amidon. Il n'y a pas d'alcaloïde.

En 1885, LIMOUSIN (52) considère ces résines, au moins les deux premières, comme des dérivés de l'acide chrysophanique; elles donnent, en effet, une coloration rouge avec l'ammoniaque et la potasse alcoolique.

En 1886, WENZELL (86) note une substance rouge orangée qui serait un glucoside.

En 1888, MEIER et LEROY-WEBER (55) montrent, par leurs travaux, l'existence de ferments lactiques, de glucose, de glucosides et de traces d'ammoniaque.

En 1888, Paul SCHWABE (72) découvre dans le Cascara une émodine analogue à celle de Rh. frangula.

Pour cet auteur, les cristaux de WENZELL ne sont que de l'émodine impure; il nie, d'autre part, l'existence d'un glucoside.

En 1888-1889, R.-G. ECILLES (27) constate que le réactif de MEYER donne un précipité avec l'extrait fluide et conclut à la présence d'un alcaloïde.

En 1892, LEPRINCE (50) obtient un principe actif à l'état cristallisé: la Cascarine, dont il fait une spécialité pharmaceutique. D'après ses indications, son procédé est le suivant: il épuise l'écorce grossièrement pulvérisée et desséchée par de l'eau bouillante contenant 20 gr. de carbonate de soude. La liqueur est neutralisée par

l'acide sulfurique et il obtient un dépôt. Il filtre. Il évapore le liquide filtré, obtenant ainsi un dépôt nouveau qu'il redissout dans de l'eau alcalinisée bouillante et qu'il reprécipite par l'acide sulfurique. Il dessèche à 50°; épuise par l'acétone et filtre. Il additionne alors la solution d'acide sulfurique et, après quelques heures de contact, verse la solution acétonique dans une grande quantité d'eau chaude. Il abandonne 24 heures; le dépôt formé est recueilli sur le filtre et soumis au même traitement que précédemment.

Après plusieurs purifications, LEPRINCE obtient des aiguilles prismatiques jaune orangé, constituant la Cascarine, inodores, insipides, insolubles dans l'eau, solubles dans les alcalis, en donnant une coloration rouge pourpre foncé. La formule de la Cascarine serait $C^{12}H^{20}O^6$.

D'après PHIPSON (61) (1892), cette substance serait identique à celle qu'il a retirée de la Bourdaine, en 1852, et à laquelle il avait attribué la formule $C^{12}H^{20}O^6$.

Indiquons toutefois qu'il est probable que ce même corps avait déjà été retiré en 1833 par BUCHNER (15), de Munich, sous le nom de Rhamnoxanthine, de l'écorce de la racine de Cascara; cette substance serait également identique à l'Avornine de KUBLY (22) (1866).

En 1898, DOHME et ENGELHARDT (25), analysant la poudre de Cascara, prétendent avoir isolé le principe actif. Ils obtiennent les résultats analytiques suivants:

- 1) Humidité: 8,3 %.
- 2) Substances solubles dans l'alcool à 80°: 27,5 % ; substances solubles dans les alcalis dilués: 21,3 % ; substances solubles dans le chloroforme: 7,5 % ; substance soluble dans l'eau chaude: 12,3 %.

3) Cellulose: 16,2 %.

Par différence (amidon, etc.), 7 %.

Du résidu chloroformique, ils isolent, par épuisement à alcool à 80°, une masse dure, brunâtre, amère. Cette masse, qui existe dans la proportion de 27 %, contient un glucoside: la Purchianine, qui n'a pu être démontrée identique à la franguline; le glucoside a peu de goût et peu d'odeur. Il est soluble dans l'alcool, l'éther, l'acide acétique, l'acétone, l'alcali et l'eau chaude. Une très petite quantité de ce glucoside produirait les mêmes essais que l'écorce.

En 1899, AWENG (5) signale un glucoside double, non amer, qui donne par hydrolyse deux corps peu différents de la Rhamnétine, dont l'un est soluble dans le chloroforme.

En 1901, PERROT (69) signale que l'action du Cascara paraît due à la présence d'oxyméthylanthraquinones ou à des glucosides anthracéniques, dont les produits de dédoublement renferment de l'émodyne et de l'acide chrysophanique. Pour lui, la Cascarine serait l'ensemble des glucosides anthraquinoniques de l'écorce.

En 1902, WHITE (F.-O.) et ROBINSON (87) (R.), étudiant le principe amer du Cascara, supposent que ce dernier est un anhydride ou une lactone qui donnerait avec un alcali un sel alcalin dépourvu de goût amer, mais encore purgatif.

En 1904, JOWET (47), reprenant l'étude de la question, arrive aux conclusions suivantes:

1) Le seul principe défini est indiscutablement l'émodyne.

2) Les cristaux de WENZELL, la Cascarine de LEPRINCE, la Purshianine de DOHME et ENGELHARD sont simplement de l'émodyne impure.

3) A côté de l'émodyne se trouve l'isœmodyne. Cette isœmodyne fond à 183°, semblable à celle découverte par THORPE dans l'écorce de la bourdaine.

Les expériences de SCHWABE sur la présence de l'émodyne sont donc confirmées. Mais cette émodine ne constitue pas le ou les principes actifs du Cascara. Pour JOWET, ces principes sont contenus dans la portion soluble dans l'eau et dans l'alcool, que l'on extrait par le traitement à l'acétate d'éthyle sur le précipité obtenu par le sous-acétate de plomb.

4) L'écorce contient 2 % de matières grasses: arachidate et rhamnol.

Acide arachique libre et glycérides, qui, par hydrolyse, donnent les acides myristiciques et linoliques.

5) Aucun principe amer cristallisé n'a pu être isolé.

6) Le *Rhamnus Purshiana* et le *Rhamnus californica* donnent des résultats identiques à l'analyse."

7) Il y a présence d'une enzyme hydrolytique.

La même année, NELSON (50) signale, sans avoir fait lui-même d'expériences concluantes, la présence dans la Cascara d'un tanin qu'il aurait extrait de la drogue par traitement à l'alcool.

Viennent ensuite les travaux de KNOPF (48) (1907). Cet auteur a pu extraire des écorces de Bourdaine et de Cascara un sel de potassium non amer, auquel il attribue les propriétés purgatives de ces écorces.

En 1908, TSCHIRCH et POOL (79) soulignent que le Cascara ne contient pas de rhéïne, mais de l'émodyne, qui est identique à celle de la Bourdaine.

En 1912, TSCHIRCH et MONIKOWSKY (78) signalent le Cascarol, ou encore le Cascarolrhamnoside, qui paraît analogue au franguloside de BRIDEL et CHARRAUX (13).

DAELS (22), en 1921, publie les résultats obtenus sur le *Cascara Sagrada*. Il a trouvé :

55 % de glucosides, de l'émodyne, de l'isœmodyne, du tanin, pas d'acide chrysophanique, la plupart de ces principes étant doués de propriétés purgatives. DAELS attribue l'action purgative à une diastase qui agirait en dédoublant les glucosides anthraquinoniques dans le tube digestif. À l'appui de cette hypothèse, DAELS a constaté que l'émulsine, enzyme très puissante, augmente l'activité de l'extrait de *Cascara*.

En 1924, DAY note, dans le *Cascara* la présence d'émodyne de chrysophanol, d'acide chrysophanique et d'un éther monométhylque, de l'émodyne, dont la position du radical méthyl ne serait pas certaine.

Cette émodyne et les composés de constitution chimique voisins existent dans la drogue au taux de 2 % environ. GREENISH estime que cette teneur est insuffisante pour expliquer l'action purgative du *Cascara*.

La même année, CLARK (R.-H.) et GIBBIE (K.-B.) (20) affirment que le principe actif du *Cascara* n'est pas un glucoside, puisque l'action purgative n'est pas supprimée par hydrolyse de l'extrait.

D'après JOSIAHG BERTHA, I. and G. PEACOCK (68) (1926), après de nombreuses expériences portant sur les propriétés physiques et chimiques (dialyse, précipitation de la gélatine, coloration par les sels ferriques, etc.) des préparations de *Cascara*, concluent que le *Cascara* ne contient pas de tanin.

En 1933, YERMSTAD (88) étudie les matières grasses du *Cascara Sagrada*. Il arrive aux conclusions suivantes : « Le *Cascara* contient du Rhamnol, de la phytostérine, des acides : les acides milissique, arachidique, palmitique, oléique, linoléique, linoléinique ».

JOWET avait signalé dans le Cascara la présence d'acide myristique provenant de l'hydrolyse de glycérides. Cet acide n'a pu être mis en évidence par YERMSTAD, de même que l'alcool signalé par DOHME.

Dés travaux, en 1934, mettent en évidence un rhamnoside de l'émodyne soluble dans l'eau, insoluble dans l'acétone, non réducteur et ne donnant pas la réaction des anthraquinones. Traité à l'ébullition par l'acide chlorhydrique dilué, il libère un sucre réducteur: le rhamnose et de l'émodyne. Cet hétéroside n'a pas de propriétés purgatives. Il est à rapprocher du franguloside de BRIDEL et CHARRAUX (13) qui, lui aussi, est un rhamnoside de l'émodyne.

Il y aurait, en résumé, dans le Cascara Sagrada:

1) De la frangula émodine libre ou combinée à du rhamnose pour donner un hétéroside vraisemblablement identique au franguloside retiré par BRIDEL et CHARRAUX, de la Bourdaine.

2) De l'acide chrysophanique, bien que sa présence soit douteuse.

3) Un glucoside encore mal connu: la Purshianine.

4) Un alcool: le rhamnol.

5) Divers oses: glucose, rhamnose.

6) De nombreux acides gras: acides mélistique, arachidique, palmitique, linoléique, linolinique; ces acides entrant sans doute dans la constitution de la résine jaune de PRESCOTT.

7) Du tanin, bien que son existence soit discutée.

8) Des diastases hydrolisantes.

9) Un principe amer de nature encore inconnue.

En considérant les résultats analytiques effectués sur le Cascara, nous remarquons les diversités d'opinion.

Comme WARREN (84) l'a écrit, en 1924, nous constatons, aujourd'hui encore, malgré les études récentes, « que le sujet est tellement rempli de points d'interrogation, que personne, actuellement, ne saurait affirmer d'une façon certaine la place des constituants chimiques exacts de cette drogue ».

Cependant, la présence des composés oxyméthylanthraquinoniques, et en particulier l'émodine, est admise par tous les analystes. Ces composés, considérés comme responsables de l'activité du Cascara, ont été dosés par les méthodes classiques : méthodes colorimétriques de WARIN (83) (1905), de TSCHIRCH (1905), de MAURIN (54) (1924), méthode pondérale de DAELS (23) (1913). Ces analyses chimiques ont toutes montré la pauvreté du Cascara en oxyméthylanthraquinones, pauvreté telle que certains physiologistes, nous le verrons plus loin, attribuent l'action purgative du Cascara à un principe purgatif de nature encore inconnue de nos jours.

CHAPITRE II

FORMES PHARMACEUTIQUES

La première forme sous laquelle le Cascara fut livré au commerce fut un macéré dans du vinaigre de cidre (macération de 15 jours); le macéré fut vendu comme remède secret, sous le nom de « Donnelly's discovery ».

En 1877, BUNDY (17) proposa l'emploi du Cascara sous la forme d'extrait fluide, qui était alors préparé par la maison Davis et Cie.

La première pharmacopée qui mentionne le Cascara est la pharmacopée russe, en 1880, sous la forme d'un extrait. En 1885, deux extraits sont inscrits à la pharmacopée britannique, l'un, qui était préparé par percolation alcoolique, l'autre par décoction prolongée de l'écorce avec de l'eau distillée, puis addition d'alcool après évaporation.

En 1889, l'Autriche inscrit un extrait fluide alcoolique à sa pharmacopée.

Dès cette date, le Cascara et ses préparations entrent dans la pratique pharmaceutique et figurent, peu à peu, dans les Codex des divers pays. C'est ainsi qu'on le trouve, en 1890, dans la pharmacopée du Mexique et

dans celle du Japon; dans celle des Etats-Unis et celle de Roumanie, en 1893; en Suisse, en 1893; en France (1895), en Norvège (1895), en Argentine (1898), en Angleterre (1898), au Danemark (1898), en Croatie (1901), en Suède (1901), en Italie (1902), au Mexique (1904), au Chili (1905), aux Pays-Bas (1905), en Espagne (1905), en Belgique (1906), en Serbie (1909), en Hongrie (1909), en Allemagne (1910), en Finlande (1914)...

Les formes pharmaceutiques utilisées sont les suivantes:

A) *Extraits:*

- 1) Extraits fluides;
- 2) — mous;
- 3) — fermes;
- 4) — secs.

B) *Teintures.*

C) *Préparations diverses.*

A) EXTRAITS

1) *Extraits fluides*

Les extraits fluides sont alcooliques ou hydroalcooliques.

a) *Extraits fluides alcooliques:*

Les extraits fluides alcooliques s'obtiennent par lixiviation de la poudre plus ou moins grossière, par de l'alcool.

La finesse de la poudre varie suivant les prescriptions des différents Codex. Le Codex américain, par exemple, emploie un tamis n° 15; le Codex suisse ou le Codex français préconisent le tamis n° 26.

Le degré de l'alcool employé diffère également suivant les pharmacopées : la lixiviation s'effectue tantôt avec de l'alcool à 70° (pharmacopée espagnole de 1905), tantôt avec de l'alcool à 60° (Codex belge), tantôt avec de l'alcool à 50° (Codex français). Avec le mélange de 25 parties d'alcool absolu et de 25 parties d'eau, soit approximativement de l'alcool à 55° dans la pharmacopée helvétique (1907), etc.

Dans la formule peut figurer le *Glycérol*. C'est le cas pour la pharmacopée suédoise de 1901, la pharmacopée américaine de 1905 et le Codex anglais de 1911.

Au début de l'emploi du Cascara on a reproché aux extraits leur *amertume* très désagréable pour le malade ; aussi s'est-on efforcé d'introduire des substances susceptibles de masquer ou de supprimer ce goût amer. La réglisse ou la teinture d'orange atténuent cette saveur, la chaux, et, d'une façon générale, les alcalis, paraissent la supprimer.

De nombreux travaux ont essayé de rechercher l'action exacte de ces alcalis :

1) Un extrait non amer évaporé à siccité abandonne une quantité considérable d'oxyde de magnésie. Ce dernier séparé et l'extrait traité par un léger excès d'acide dilué, ne donne pas réapparition de l'amertume.

2) Les résines ne sont pas amères.

WHITE et ROBINSON, nous l'avons vu lors de l'étude chimique de la drogue, supposent que l'alcali agirait sur la substance amère qui est une lactone ou une anhydride, en donnant un sel alcalin dépourvu de goût amer mais encore purgatif.

D'autres auteurs pensent que la magnésie neutraliserait les acides organiques de l'écorce qui, agissant sur un glucoside, donnerait un principe amer.

Par contre, ZEIG (89) prétend que le glucoside de MEYER et WEBER est la source même de l'amertume des préparations de Cascara. Cette amertume disparaît en traitant ces dernières par les acides. De nos jours, le mécanisme reste encore inconnu. Voici quelques formules d'extraits privés d'amertume.

URBAN (81), en 1897, préconise un extrait de Cascara où se trouvent associées la réglisse, la teinture d'orange et la chaux. En 1893, la pharmacopée helvétique mentionne un extrait privé d'amertume où la poudre de C. SAGRADA est associée à la magnésie avant l'épuisement. En 1905, la pharmacopée américaine fait également intervenir la magnésie unie à la réglisse et à la teinture d'orange, et le Codex anglais de 1911 signale cette formule.

A côté de la magnésie et de la chaux, d'autres substances ont été préconisées pour masquer cette saveur amère. WENZELL indique le carbonate de potasse. WHITE et ROBINSON (87) ajoutent à l'extrait, de la potasse ou une solution concentrée d'ammoniaque, et font bouillir trois heures au bain-marie. MORRISON (58) fait agir le sulfate de sodium. FRITZSCHE (30) traite par le minium un extrait préparé à froid. PENSCHUCK (67) emploie de l'oxyde de zinc, qu'il fait intervenir à chaud et en présence d'eau.

Les pharmacopées n'ont pas toujours adopté ces conclusions, et si certaines d'entre elles, dans leurs éditions récentes, mentionnent souvent, à l'exclusion de toute autre formule, un extrait fluide privé d'amertume, d'autres, par contre, telle la pharmacopée suisse, abandonnent cet extrait privé d'amertume, qu'elles avaient mentionné précédemment, pour revenir à l'extrait amer.

Voici, d'ailleurs, les indications de quelques pharmacopées.

A l'étranger :

En 1910, la pharmacopée allemande inscrit un extrait amer qu'elle prépare par lixiviation.

En 1911, la pharmacopée britannique mentionne, elle aussi, un extrait fluide amer, préparé par lixiviation; elle inscrit aussi un extrait fluide aromatique, comprenant du Cascara Sagrada, de la réglisse, de la magnésie, de la glycérine, de la teinture d'orange et de l'alcool.

En 1934, la pharmacopée helvétique préconise un extrait fluide préparé par dissolution de 20 parties d'extrait sec de Cascara Sagrada dans un mélange de 15 parties d'alcool et de 65 parties d'eau. La préparation de cet extrait diffère de celle qui était inscrite au Codex suisse de 1893 et de 1907, indiquant une percolation de Cascara Sagrada unie à la magnésie, par un mélange de 25 parties d'alcool et 25 parties d'eau.

Les Etats-Unis, dans leur dernière pharmacopée, n'inscrivent pas d'extraits fluides alcooliques.

Les derniers inscrits figuraient au Codex de 1905; c'étaient :

1) Un extrait fluide amer, identique à celui figurant en 1890 et préparé avec de l'alcool à 50.

2) Un extrait aromatique comprenant du Cascara Sagrada, de la réglisse, de la magnésie, de la glycérine, de l'alcool et un mélange d'alcool et d'eau.

En France :

Deux extraits figuraient au Codex de 1908.

1° Un extrait amer, dont la formule était la suivante :
Ecorce dite Cascara Sagrada (en poudre demi-

fine), tamis n° 26	1.000
Alcool à 60°	6.000

Humectez uniformément la poudre avec 400 grammes d'alcool. Après deux heures de contact en vase clos, introduisez-la dans un percolateur et continuez l'opération comme il a été prescrit pour la préparation de l'extrait fluide de Bourdaine.

2° Un extrait fluide privé d'amertume (supplément 1925):

Ecorce Cascara Sagrada (poudre demi-fine),	
tamis n° 26	100 gr.
Magnésie calcinée légère	8 gr.
Alcool à 50°	95 gr.

Mélanger exactement la poudre de Cascara avec la magnésie calcinée légère. Humecter uniformément le mélange avec 500 grammes d'alcool à 50° et brasser longtemps, avec soin, de telle sorte qu'il n'y ait plus guère de parcelle de magnésie visible. Laisser macérer en vase clos pendant trois jours, puis, continuer l'opération, comme il est prescrit pour l'extrait de Bourdaine.

Valeur de cette forme d'extrait fluide. — La forme d'extrait fluide est considérée par MAURIN (54) comme un bon procédé d'extraction des dérivés oxyméthylanthraquinones. Cependant, d'après les résultats de cet auteur, l'extraction n'est pas complète et la teneur en principes actifs est parfois bien inférieure à celle des poudres qui ont servi à préparer l'extrait.

Mais c'est surtout sur la valeur comparée de l'extrait amer et de l'extrait privé d'amertume que les avis sont partagés.

Pour les uns, l'activité est identique. Le Docteur H.-M. BECK (8) prétend, en 1890, que l'extrait insipide a une action aussi nette que l'extrait fluide amer.

En 1908, TSCHICH et POOL (79), au contraire, prétendent que, non seulement la magnésie enlève l'amertume désagréable de l'extrait, mais augmente la proportion d'oxyméthylanthraquinones combinées auxquelles l'extrait doit son action. FRITZSCHE, en 1922, écrit de même, que le produit non amer contient les glucosides actifs du Cascara sans en avoir l'amertume.

Tel n'est pas cependant l'avis de M.-H.-O. FUGE (31) qui, en 1888, à la suite de nombreuses expériences, conclut que l'extrait privé d'amertume, bien qu'ayant des propriétés laxatives, n'a pas cependant la valeur de l'extrait ordinaire.

En 1889, on pouvait lire, sur les *Annales du Journal Pharmaceutique*: « Bien qu'ils possèdent quelque activité médicale, les extraits non amers n'ont en aucun cas la valeur physiologique totale des extraits liquides ordinaires ».

Bien entendu, l'addition de la magnésie lors de la préparation de l'extrait ne permet plus d'utiliser le Cascara comme amer; il est facile de remédier à cet inconvénient en associant cette drogue avec du quinquina ou de la noix vomique.

Sur le *meilleur mode opératoire* pour la préparation de ces deux extraits, les avis sont loin d'être d'accord. Indiquons simplement que, d'après WARIN (83) (1901), la technique adoptée par la pharmacopée des Etats-Uns de 1890 est la meilleure pour la préparation de l'extrait privé d'amertume. En effet, le produit obtenu renfermerait tous les principes solubles de la plante et serait de bonne conservation. Le procédé de la pharmacopée suisse de 1893 est préférable à tout autre si l'on veut obtenir un extrait non amer.

Le solvant utilisé est variable, lui aussi, et certains auteurs ont essayé d'apprécier, par rapport à l'eau, la valeur de l'alcool comme liquide extractif. J. Moss (59), en 1885, opère, d'une part, avec l'alcool par lixiviation, d'autre part avec l'eau par décoction, jusqu'à épuisement de la poudre, et il aboutit aux conclusions suivantes :

1) L'extrait aqueux obtenu ne représente pas, lorsqu'il est liquide, l'activité totale de l'écorce. L'eau extrait bien les principes actifs mais ne les retient pas quand la solution est concentrée. Il se forme un dépôt riche en principes purgatifs. En évaporant l'extrait à l'état solide, on obtiendrait une préparation qui correspondrait à la totalité des principes actifs.

2) L'extrait liquide à l'alcool pur représente l'activité totale de la drogue.

Il convient cependant de remarquer que les résultats auxquels arrive cet auteur ne sont pas concluants puisque le mode opératoire suivi dans les deux cas n'est pas le même (décoction dans l'un, lixiviation dans l'autre).

CABANNES (17), en 1889, remarque, de son côté, que l'eau extrait bien les principes actifs, mais que les préparations se conservent mal; il conseille d'y ajouter un peu d'alcool pour faciliter la conservation, et ceci nous amène à l'étude des extraits fluides hydroalcooliques qui figurent dans certaines pharmacopées.

b) *Extraits fluides hydroalcooliques :*

Les principes actifs sont extraits par l'eau; l'alcool est ajouté à la fin de l'opération, dans le but d'assurer une meilleure conservation.

L'extrait se fait par lixiviation, par décoction, par

macération ou encore par infusion suivie de lixiviation; de la valeur de ces différents modes d'extraction dépend la valeur du produit obtenu.

L'alcool employé est: soit le glycérol, soit l'alcool ordinaire.

Voici quelques exemples pour illustrer ces notions:

La décoction est préconisée par la pharmacopée anglaise (1885). L'écorce est portée à l'ébullition avec trois ou quatre quantités d'eau successives, jusqu'à épuisement. Les liqueurs obtenues sont recueillies, évaporées partiellement, abandonnées quelques heures et filtrées. L'alcool est ajouté à la fin de l'opération.

La lixiviation est adoptée par la pharmacopée anglaise de 1898. La poudre est humectée avec de l'eau et épuisée avec ce même solvant. Après évaporation partielle, l'extrait est additionné d'alcool.

Au Codex anglais, de 1911, existe un extrait hydroalcoolique de Cascara, privé d'amertume, obtenu aussi par lixiviation aqueuse de la poudre. Le liquide écoulé est additionné de potasse, évaporé partiellement au bain-marie, puis additionné à nouveau de glycérol et d'eau distillée. Il est appelé « Extrait liquide et muscible de Cascara ».

La pharmacopée italienne (1908) obtient un extrait fluide hydroalcoolique par macération. La poudre et l'eau sont laissées en contact durant six heures, après filtration et évaporation partielle, le liquide obtenu est additionné d'alcool dilué.

La dernière pharmacopée des Etats-Unis signale un extrait de Cascara préparé par lixiviation avec de l'eau bouillante.

2) *Extraits mous*

L'ENGEN DIETERICH (1892) donne une formule d'extrait mou de Cascara.

L'écorce est épuisée avec de l'alcool dilué, par deux macérations successives. Après évaporation à consistance épaisse, l'extrait est repris à chaud avec un peu d'alcool pour dissoudre les produits résineux, puis évaporé à nouveau jusqu'à consistance épaisse.

La pharmacopée italienne (1900) obtient un extrait mou par double macération alcoolique suivie d'une évaporation.

Le Codex français (1895) fait paraître une formule où l'extrait de Cascara est obtenu par lixiviation avec de l'alcool à 60°.

3) *Extraits fermes*

Le Codex français (1908) inscrit un extrait de Cascara, préparé par percolation de l'écorce de Cascara Sagrada en poudre demi-fine par de l'alcool à 60°. Le liquide écoulé est évaporé, après distillation, pour récupérer l'alcool, à consistance d'extrait ferme.

4) *Extraits secs*

Les extraits secs n'existent que dans les pharmacopées étrangères seulement. Ils sont: soit aqueux, soit alcooliques.

La pharmacopée britannique (1898) mentionne un extrait sec préparé par lixiviation aqueuse et évaporé au bain-marie. Cette formule est retenue par l'édition de 1914.

Nous avons vu que, d'après Jh. Moss, cet extrait serait le meilleur extrait aqueux de Cascara.

En 1905, la pharmacopée américaine prépare un extrait fluide alcoolique par lixiviation. L'évaporation se fait à une température inférieure à 70° et l'on n'ajoute qu'à la fin de l'évaporation les premières parties du percolé. L'extrait, évaporé à siccité, est réduit en poudre fine et additionné de poudre de réglisse en proportions convenables.

En 1906, la pharmacopée belge inscrit un extrait que l'on obtient soit par lixiviation avec de l'alcool à 60°, soit par double macération avec ce même alcool, de la poudre de Cascara.

En 1934, la pharmacopée helvétique obtient, par lixiviation, après cinq jours de macération de la poudre de Cascara dans un mélange hydroalcoolique, un extrait évaporé à une température inférieure à 50° et sous pression réduite.

Le Codex des Etats-Unis, dans sa dernière édition (9^e édition), inscrit un extrait sec aqueux obtenu par percolation à l'eau bouillante après une infusion de trois heures de la poudre grossière de Cascara. L'extrait est additionné d'amidon jusqu'à poids indiqué.

B) TEINTURES

A l'étranger, le Codex italien (1908) inscrit une teinture de Cascara obtenue par macération de la poudre dans de l'alcool à 70°.

En France, en 1895, la pharmacopée française prépare, elle aussi, par macération, une teinture dont la

formule figure au Codex de 1908 et de 1937. L'alcool utilisé est à 60°.

La teinture de Cascara est assez peu employée, sa concentration en principe actif étant trop faible, le malade est obligé d'en absorber une trop grande quantité.

C) PRÉPARATIONS DIVERSES

Le Cascara entre souvent, sous forme d'extrait, dans la composition de diverses formules.

Le Codex anglais (1911) inscrit, par exemple, des pastilles de Cascara, dont chacune contient 12 centigrammes d'extrait de Cascara, préparé avec l'extrait miscible de Cascara Sagrada de la glycérine et du sirop.

— Un sirop aromatique, où le goût amer de la drogue est masqué par la teinture d'orange et la teinture de cannelle.

— Une mixture laxative, dans laquelle l'extrait de Cascara est associé à la réglisse, à l'alcali et à l'eau chloroformée.

— Des pilules de Cascara, de belladonne et de noix vomique, des pilules de Cascara et d'évonymine, des élixirs, etc.

— BRIDGET ROSE CLINTON (14) (1901), étudiant les différentes formules données pour l'obtention d'un sirop de Cascara, conclut en proposant une association d'extrait de Cascara Sagrada, d'anis, de cassia et d'orange.

— PLANÈS (62) (1908) préconise un saccharo-extrait granulé de Cascara Sagrada titré à 20 centigrammes d'extrait mou par cuillerées à café de granulé.

CHAPITRE III

ACTION PHYSIOLOGIQUE ET USAGES

C'est au Docteur BUNDY (16) (1878) que revient le mérite de signaler le Cascara comme spécifique de la constipation: « Je considère, dit-il, le Cascara comme le véritable spécifique de la constipation, mais seulement de la constipation habituelle... » Il est classique d'admettre, aujourd'hui, que ce végétal agit par l'intermédiaire de ces composés oxyméthylanthraquinones.

Ceux-ci subiraient, sous l'action du suc intestinal, une hydrolyse ou une oxydation et cèderaient alors des oxyméthylanthraquinones actives; cette mise en liberté progressive serait en relation avec la lenteur de l'effet purgatif qui n'est assuré que 10 à 12 heures après l'absorption. Nous verrons, au cours de ce travail, ce qu'il faut penser de cette opinion. Le principal argument en sa faveur est l'observation faite par DAELS sur l'augmentation du pouvoir purgatif de la drogue après addition d'émulsine.

Les glucosides anthraquinoniques proviennent de l'oxydation des glucosides anthranoliques. Celle-ci se produirait pendant la dessiccation de l'écorce sous l'effet

d'une oxydase. Cette oxydation serait accompagnée de l'hydrolyse partielle des glucosides anthraquinoniques par le jeu d'une diastase existant dans l'écorce. Bien qu'entrant dans la constitution de complexes purgatifs, les dérivés anthraquinoniques libres n'ont eux-mêmes que de faibles propriétés cathartiques, et aucun des principes purs ne donnent de résultats comparables à ceux de l'écorce entière ou de ses préparations.

Le *lieu d'action* de ce purgatif est très discuté. BUNDY (16) (1877) admet qu'il agit sur tout l'intestin. ROMANS (70) (1912) fait absorber à un chien de 4 ilogr. trente grammes de Cascara. L'animal a des décharges diarrhéiques douze heures après l'ingestion du purgatif. Il est alors tué par piqûre du bulbe et l'auteur constate, à l'autopsie, que le Cascara agit non seulement sur tout l'intestin, mais encore sur l'estomac.

Cependant, certains physiologistes prétendent que ce purgatif n'a d'action que sur le côlon et le rectum. L'intestin grêle ne présenterait pas, selon HAMPTON HOCH (42) (1931), un milieu favorable à la dissolution des principes actifs. MAGNUS (53) (1909) souligne que le siège d'action est la paroi du gros intestin lui-même.

Le travail le plus récent est celui de GREEN (38) (1938). Cet auteur confirme par ses travaux l'avis de MAGNUS; cependant, pour lui, si le Cascara agit surtout sur le gros intestin, il agit aussi sur l'intestin grêle.

Ainsi, les conclusions des physiologistes sont souvent contradictoires, et l'on ne sait pas d'une façon certaine si le Cascara agit sur tout le tube digestif ou sur le côlon seulement. Nous retrouvons la même incertitude quand il s'agit d'expliquer son *mécanisme d'action*.

BUNDY écrit, en 1877: « Le Cascara agit comme excitateur des mouvements péristaltiques de l'estomac et de l'intestin ».

MAGNUS (1909) souligne l'action du purgatif sur les fibres lisses du gros intestin. Il se produit une augmentation du péristaltisme, mais, en aucun cas, il n'y a, d'après l'auteur, exagération de la sécrétion intestinale, même après de fortes doses de cathartiques.

FLURY (29), opérant sur l'intestin isolé, remarque, comme MAGNUS, l'absence d'hypersécrétion intestinale. Cependant, pour lui, il n'y a pas d'exagération du péristaltisme intestinal; il y a, au contraire, une intensité moindre des contractions, quand les cathartiques à anthracènes sont placés dans les boules isolées de l'intestin.

MEISSNER (56) (1916) signale aussi un arrêt des contractions; GRUBER, BRYAN et RICHARDSON (40) constatent une élévation générale du tonus, suivie d'une chute en-dessous du niveau normal.

Certains auteurs estiment cependant que le Cascara agit non seulement sur le péristaltisme de l'intestin, mais encore sur les sécrétions.

BUNDY écrit: « Le Cascara augmente la sécrétion des glandes de l'intestin et des glandes annexes du tube digestif ».

ROMANS (1912), dans les expériences qu'il effectue sur un chien, remarque, à l'autopsie, les phénomènes suivants:

La muqueuse présente des caractères normaux, aussi bien manuscopique que microscopique. Il y a cependant accentuation des processus biologiques. Il n'y a pas d'hyperhémie, ni d'infiltration péricellulaire; l'afflux des lymphocytes est peu sensible.

L'examen montre les phénomènes suivants :

L'estomac : l'épithélium glandulaire est un peu hypertrophié.

Duodénum : il y a légère hypersécrétion du mucus.

Jéjuno-iléon : les cellules mucipares se montrent en grande partie gonflées de mucus. Entre les cellules épithéliales et dans le tissu conjonctif intestinal, il y a affluence de lymphocytes. Ceux-ci présentent une chimistaxie accentuée. Les figures karyokinétiques des glandes de Calcoli apparaissent en proportion ordinaire.

Côlon : il y a hypersécrétion.

Rectum : l'hypersécrétion est plus accentuée que dans le côlon.

Après cet examen, l'auteur conclut qu'il y a une augmentation fonctionnelle des processus biologiques sans aucune modification pathologique caractérisée par des lésions anatomo-pathologiques.

L'hyperfonctionnement se traduit par l'exagération du processus sécréteur des glandes mucipares du canal gastro-intestinal, plus marqué dans le jéjunum et dans le côlon ; par augmentation des figures mitosiques dans les infandibulums glandulaires ; il y a, de plus, apparition de cellules migratrices dans l'épithélium des villosités.

Ainsi, on ne peut conclure si le Cascar agit en augmentant le péristaltisme ; en le paralysant ou en produisant une hypersécrétion des parois du tube digestif.

L'action de la bile est d'ailleurs mal connue. SOLIS-COHEN et GITHENS (76) (1928) prétendent qu'elle ne prend aucune part à la décomposition des glucosides ; TSCHENZLOW (80) (1896) avait cependant noté une hyper-

sécrétion biliaire et BUNDY avait fait la même constatation.

En résumé, on ne sait pas encore quelles sont exactement les parties du tube digestif sur lesquelles le Cascara agit. On ne peut, de plus, expliquer, d'une façon certaine, son mécanisme d'action.

En dehors de l'action purgative, on a étudié également les effets généraux de cette drogue sur l'organisme.

Per os, le Cascara aurait l'avantage de ne donner ni diarrhées, ni coliques, ni nausées, ni troubles d'aucune sorte. Cependant, HAGEM (41) a montré qu'il provoque à la longue de l'hyperpepsie. Certains cas d'intolérance ont pu d'autre part être remarqués par FENN (28) (188). Un garçon de 11 ans vomit après avoir absorbé une dose normale d'extrait; une femme éprouve des bouffées de chaleur, des coliques, en même temps que ses matières sont tachées de sang; un vieillard et sa femme, après avoir bu un décoction d'un demi-litre d'écorce de Cascara, souffrent de diarrhées, de vomissements et présentent quelques signes d'aliénation mentale; le mari meurt après six jours de maladie; à l'autopsie, les parois de l'estomac et de l'intestin sont couvertes de taches echymotiques, que l'auteur attribue au Cascara Sagrada.

L'élimination des oxyméthylanthraquinones se fait 15' à 30' après l'administration buccale, soit à l'état libre, soit à l'état combiné. Leur présence dans l'urine n'est pas en relation avec l'activité de la préparation. Suivant BASTEDO (10) (1932), elles sont éliminées sans aucun dommage pour les reins.

L'administration rectale a été effectuée expérimentalement chez l'homme. Elle n'aurait donné aucun résul-

tat cathartique. D'autre part, une dose active d'une préparation de Cascara a été introduite dans la flexion inférieure du sigmoïde. Elle n'a pas provoqué de défécation, bien qu'il y ait eu une certaine absorption des oxy-méthylantraquinones. Cette même dose, ingérée, a donné un effet cathartique.

Quant à l'*administration sous-cutanée*, elle a été préconisée par GOTTLIEB et MEYER (37), pour la Cascarine. Cependant certains auteurs nient l'action purgative du Cascara par voie hypodermique. WALTER (85) (1910) et CHISTONI (21) (1914) remarquent une irritation rénale, mais pas d'effet cathartique, les principes actifs étant rapidement absorbés et rejetés.

Une élévation de température a, d'autre part, été notée, quand la drogue était administrée à petites doses; par contre, à fortes doses, il y aurait hypothermie, fait dû certainement à l'action du Cascara sur le S. N. central.

Le Docteur TSCHENZLOW (1896), étudiant l'action du Cascara Sagrada, non seulement par voie sous-cutanée, mais aussi par *voie intraveineuse*, souligne les phénomènes suivants: « En injection sous-cutanée ou intraveineuse, le Cascara ne détermine aucune évacuation de l'intestin, n'augmente pas la sécrétion salivaire, mais celle du suc gastrique qui continue même pendant la digestion. Il provoque une hypersécrétion des fluides pancréatiques et biliaires. Injecté dans le torrent circulatoire, l'animal tombe dans un collapsus qui peut lui être fatal; en même temps que la pression sanguine baisse rapidement, même après avoir fait la section du pneumogastrique ».

Nous verrons, lors de l'exposé de nos recherches personnelles, que l'action du Cascara sur la circulation est

loin d'être négligeable et nous apporterons certaines précisions sur les données précédentes.

De ces diverses constatations sur les différents modes d'administration de la drogue, nous pouvons conclure que c'est bien par voie buccale que le Cascara donne les meilleurs résultats comme purgatif.

On l'administre le plus souvent sous forme de poudre (cachets ou pilules), puis on l'associe à d'autres substances, comme nous le verrons plus loin, sous forme d'extraits fluides, de teintures.

Diverses études ont été faites sur l'action physiologique de la poudre de Cascara et de ses diverses préparations.

Selon CABANNES, la poudre n'a pas donné de résultats certains. A 1 gr., l'effet cathartique est à peine sensible.

L'infusion a une action nulle; elle n'est d'ailleurs pas recommandable, car elle est trouble; elle fermente vite, son goût est très amer.

L'extrait fluide aqueux est le meilleur extrait fluide, car l'eau extrait très bien les principes actifs.

Enfin, CABANNES estime que l'extrait fluide alcoolique est bien moins actif que le précédent.

COULOUMA (22) (1894) prétend qu'il n'y a aucun avantage à utiliser l'extrait fluide alcoolique pour les motifs suivants :

- 1) L'aspect trouble et l'amertume des potions préparées avec cet extrait fluide répugnent aux malades;

- 2) La nécessité d'agiter la potion amène une fermentation;

- 3) L'extrait est moins actif que la poudre.

HAMPTON HOCH (1935), étudiant l'action physiologique d'extraits fluides U.S.P., obtenus suivant plusieurs

modes de préparations, est arrivé aux résultats suivants :

1) L'épuisement de la poudre de Cascara avec le Benzol chaud diminue l'activité de l'extrait fluide préparé à partir de cette poudre;

2) Un extrait fluide préparé par ébullition au 1/100° d'acide acétique est moins actif que celui préparé avec l'eau bouillante;

3) L'extrait liquide officiel U. S. A. ne présente qu'une activité égale à la moitié de son équivalent en écorce finement pulvérisée;

4) L'hydrolyse ou l'oxydation diminue l'activité de l'extrait fluide américain;

5) Les anthraquinones libres ne sont pas responsables de l'action cathartique de l'extrait fluide;

6) La précipitation avec le sous-acétate de plomb n'isole pas les constituants actifs de l'extrait fluide.

Quant à la teinture, elle est, selon COULOUMA, bien tolérée, mais prise avec répugnance par certains malades.

Cependant, d'après CABANNES, le meilleur mode d'administration du Cascara n'est pas la poudre, l'extrait fluide ou la teinture, mais bien le complexe, appelé Cascarine par LEPRINCE. STÉPHENS (74) et SCHOENLAUB (75) sont d'ailleurs du même avis.

La Cascarine utilisée en Allemagne est connue sous le nom de Péristaltin. A dose modérée, elle provoque la contraction péristaltique des fibres de l'intestin; elle a l'avantage d'agir sur les muscles intestinaux se comportant comme cholagogue, sans produire de diarrhées et sans provoquer de coliques.

Prise à dose exagérée, elle engendre des vomissements et des diarrhées sanguinolentes.

L'action purgative inconstante du Cascara provient, d'après Cabannes, de plusieurs facteurs : l'âge du végétal, le lieu, l'époque de la récolte, les conditions climatiques, la conservation, l'espèce même des différents rhamnus.

Posologie. — On l'utilise surtout comme laxatif aux doses de 0,25 à 1 gr. pour la poudre.

0,25 à 1 gr. pour l'extrait fluide.

1 à 3 gr. pour la teinture.

3 gr. de poudre ou d'extrait fluide produisent un effet purgatif.

En dehors de ces propriétés cathartiques, le Cascara peut encore être utilisé à d'autres fins thérapeutiques.

C'est ainsi que GOODWIN préconise cette drogue sous forme d'extrait aqueux (15 gouttes 3 fois par jour) contre le rhumatisme. On peut l'associer au salicylate de soude.

G.-H. TAINES (77) (1890) considère le Cascara comme spécifique dans le traitement des ulcères tertiaires et l'administre au malade avec de l'iodure de potassium. Ce médicament serait susceptible de remplacer le mercure quand celui-ci est contre-indiqué dans les cas de cachexie.

J.-C. STÉPHENS (1892) aurait obtenu des résultats intéressants en l'administrant comme ténifuge.

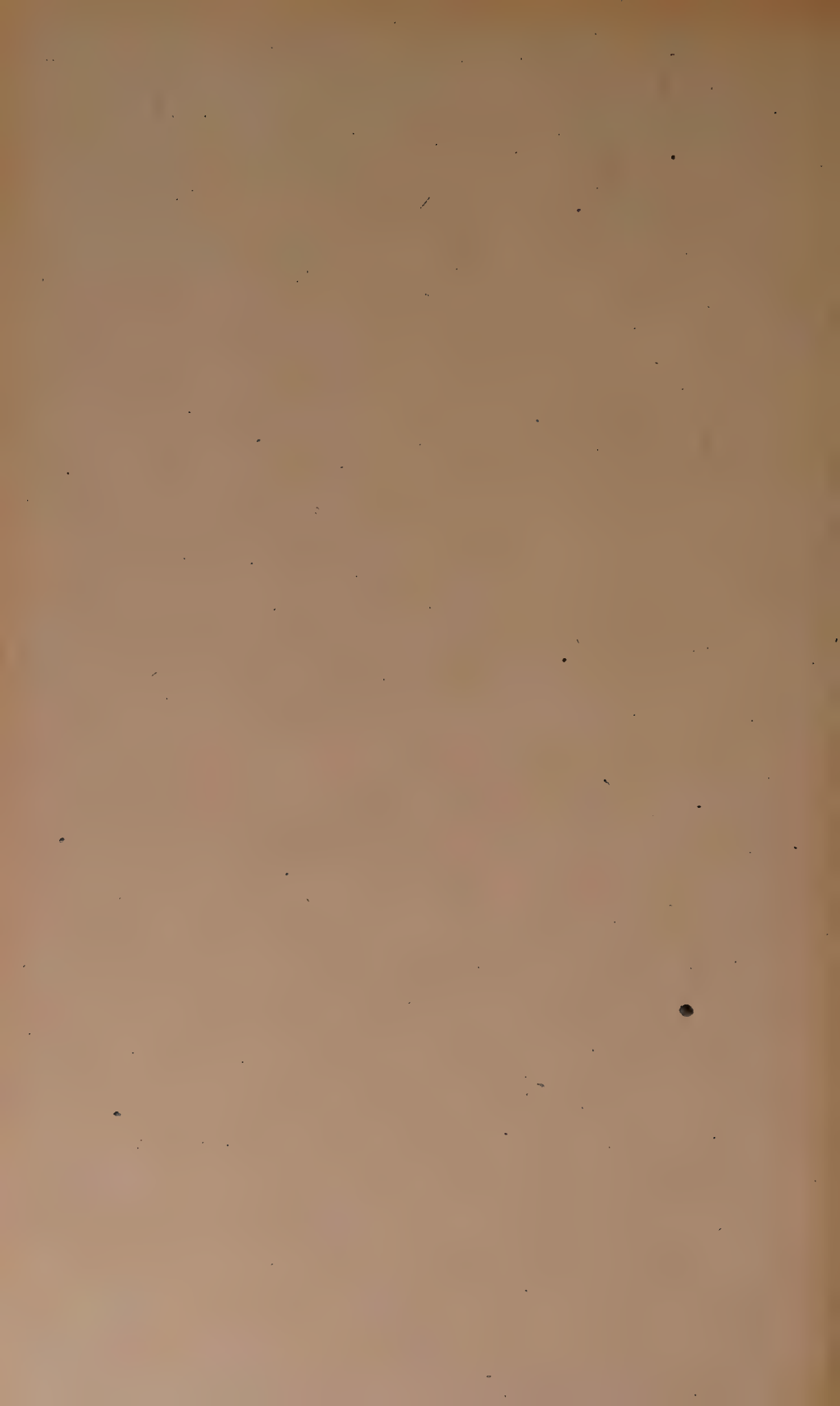
Certains médecins le préconisent aussi contre les fièvres intermittentes.

Cependant, toutes ces indications sont secondaires et c'est surtout comme laxatif et purgatif que le Cascara est utilisé.

Comme nous l'avons vu dans les différentes parties de cet exposé, l'action purgative de la drogue et de ses différentes préparations est elle-même mal connue. De nouveaux travaux sont nécessaires pour permettre de répondre en partie aux différentes questions qui restent posées.

DEUXIÈME PARTIE

Étude expérimentale des procédés d'épuisement du Cascara



CHAPITRE PREMIER

METHODES UTILISEES POUR LES DOSAGES CHIMIQUES ET PHYSIOLOGIQUES DU-CASCARA

A) MÉTHODES CHIMIQUES

Nous avons essayé d'appliquer dans notre travail les deux méthodes chimiques retenues par Mlle Vico (82), pour le dosage des oxyméthylanthraquinones de la Bourdaine: la méthode colorimétrique de MAURIN et la méthode de DAELS.

Méthode de Maurin. — Nous le rappelons, c'est une application de la réaction de BORNTAEGER. 0,50 gr. de Cascara, réduits en poudre fine, sont épuisés une première fois à 80° par 200 cc. de chloroforme. L'ébullition est maintenue pendant un quart d'heure. Après filtration sur filtre Berzélius, le chloroforme, traité par la soude à 5 %, abandonne dans cette solution alcaline, qui prend alors une teinte rouge, les oxyméthylanthraquinonés libres qu'il a extraits.

La poudre recueillie sur le filtre Berzélius est introduite à nouveau avec ce dernier dans le ballon où s'effectuera un deuxième épuisement chloroformique. On ajoute alors 200 cc. de chloroforme et 50 cc. d'acide sulfurique à 25 %; on prolonge l'ébullition deux heures et demie à 80°. Les oxyméthylanthraquinones combinées sont hydrolysées par l'acide sulfurique et passent en solution dans le chloroforme. La solution chloroformique, traitée alors par la soude à 5 %, cède à celle-ci les oxyméthylanthraquinones combinées.

Un deuxième épuisement, jugé nécessaire par Mlle Vico, pour le dosage de la Bourdaine, n'est presque pas utile dans le cas du Cascara Sagrada. Nous avons constaté, en effet, que la presque totalité des oxyméthylanthraquinones passait en solution pendant les deux heures et demi d'ébullition. Le fait est dû vraisemblablement à la pauvreté en oxyméthylanthraquinones du Cascara par rapport à la poudre de Bourdaine. Du même coup, la quantité de chloroforme utilisée pour le dosage des oxyméthylanthraquinones est ramenée ici de 1.200 cc. à 800 cc. par gramme de poudre.

Nous obtenons ainsi deux solutions colorées qui sont comparées à une solution d'émodine dans la soude à 5 %. Mais si la solution sodique d'émodine est d'une belle coloration rose vif, par contre, les solutions obtenues au cours du dosage de la poudre de Cascara et en particulier celle après hydrolyse sulfurique, ont une teinte rose orangé; ce fait est ici beaucoup plus accusé encore que pour la Bourdaine et cette fois il devient absolument impossible de comparer colorimétriquement la solution hétérochrome à titrer avec la solution étalon monochrome. Les résultats que nous avons trou-

vés, aussi bien à l'analyscomètre qu'au colorimètre présentent entre eux des différences considérables et ne sauraient avoir aucune signification. C'est ainsi que nous trouvons dans deux dosages d'une même poudre fine: 0 gr. 23 et 0 gr. 28 d'oxyméthylantraquinones libres, 3 gr. 90 et 2 gr. 60 d'oxyméthylantraquinones combinées; dans deux dosages d'un macéré: 0 gr. 40 et 0 gr. 57 d'oxyméthylantraquinones libres, 0 gr. 90 et 1 gr. 20 d'oxyméthylantraquinones combinées; dans deux dosages effectués sur un infusé à 0 gr. 60 et 0 gr. 67 d'oxyméthylantraquinones libres et 1 gramme et 1 gr. 40 d'oxyméthylantraquinones combinés.

Examinant ces résultats, nous remarquons que c'est surtout et presque uniquement le dosage des oxyméthylantraquinones combinés qui est défectueux.

GRAAF (34) avait d'ailleurs montré déjà, en 1932, que le dosage colorimétrique de la poudre de l'écorce de *Rhamnus Purshiana* n'est pas précis à cause de la présence d'impuretés colorées. Cet auteur propose d'amener la solution d'émodyne dans l'éther à un pH de 8,5 avec une solution de borax et d'acide chlorhydrique dilué. Avec ce procédé, les impuretés se dissoudraient surtout dans la couche aqueuse, tandis que l'émodyne resterait en solution dans l'éther. Cette méthode, d'ailleurs assez longue et délicate, présente, d'autre part, l'inconvénient de ne doser que l'émodyne contenue dans l'écorce étudiée. Or, si l'émodyne est considérée comme le principe essentiel par certains nous avons vu que, d'une façon générale, la présence d'autres dérivés anthraquinoniques dans le Cascara est admise, dérivés qui ne sont pas dosés par cette technique et qui peuvent cependant être actifs: nous retombons ainsi sur les cri-

tiques générales faites aux méthodes colorimétriques de dosage des oxyméthylanthraquinones par Mlle VIGO. GRAAF lui-même reconnaît d'ailleurs que le dosage colorimétrique de l'émodyne, qu'il propose, ne donne aucun renseignement sur l'activité de la drogue. Des expériences effectuées avec des souris, par cet auteur, ont montré que l'émodyne n'avait aucune action purgative, de sorte que les drogues examinées contenaient une autre substance douée d'une action physiologique. MORISSON (1931), dans une étude sur l'écorce de *Rhamnus Purshiana*, avait déjà signalé que la méthode colorimétrique ne donnait pas un test exact de l'activité de la drogue.

Par contre, la méthode pondérale, bien qu'indiquant des résultats trop élevés, pourrait fournir un indice assez précis de l'activité des purgatifs à oxyméthylanthraquinones. C'est du moins ce qu'ont trouvé CASPARIS et TIEFENAU (19) dans leurs travaux sur la rhubarbe. Voulant comparer, dans notre étude sur le Cascara, les relations existant entre l'action chimique et physiologique de la drogue, nous avons essayé d'adopter la méthode chimique qui nous paraissait la meilleure à cet effet: c'est-à-dire la méthode de DAELS.

Méthode de Daels. — Rappelons le principe de cette méthode. L'épuisement s'effectue comme pour la méthode de MAURIN, et l'on dose séparément les oxyméthylanthraquinones libres et les oxyméthylanthraquinones combinés; mais, comme le dosage est ici pondéral et non pas colorimétrique, une purification des produits d'extraction est nécessaire. Pour le dosage des oxyméthylanthraquinones libres, cette purification s'effectue de la façon suivante: la solution obtenue est traitée par la

soude à 5 % ; les oxyméthylantraquinones passent dans la liqueur alcaline que l'on décante ; on la filtre ; on l'acidule par l'acide chlorhydrique à 20 % jusqu'à acidification au tournesol. On agite avec du chloroforme. Les oxyméthylantraquinones sont redissoutes dans ce dernier, que l'on filtre sur Shoot et que l'on évapore à l'étuve à 60° dans un cristalliseur taré, jusqu'à poids constant. Le résidu obtenu correspond aux oxyméthylantraquinones libres.

TABEAU I

Dosages	Oxyméthylantraquinone	Poudre fine		Macérés 5 ^h		Infusés	
		Dosage 1	Dosage 2	Dosage 1	Dosage 2	Dosage 1	Dosage 2
Dosage de Maurin	O. L	0.23	0.28	0.40	0.57	0.60	0.67
	O. C	3.90	2.60	0.90	1.20	1.	1.40
	O. T	4.13	2.88	1.30	1.77	1.60	2.07
Dosage de Baels	O. L	0.60	0.60	0.85	0.72	1.12	0.96
	O. C	4.20	4.40	1.95	2.10	1.80	1.80
	O. T	4.80	5.	2.80	2.82	2.92	2.76

La seconde solution chloroformique traitée par le bisulfite à 10 %, filtrée sur Shoot, est traitée à nouveau par l'acide chlorhydrique à 1 %. On en prélève un volu-

me connu, que l'on évapore à l'étuve, comme précédemment.

Les résultats que nous avons obtenus par cette méthode ont toujours été constants.

Nous trouvons, en effet : dans deux dosages de la poudre fine de Cascara : 0 gr. 60 et 0 gr. 60 d'oxyméthylanthraquinones libres ; 4 gr. 20 et 4 gr. 40 d'oxyméthylanthraquinones combinés ; dans deux dosages de macérés : 0 gr. 85 et 0 gr. 72 d'oxyméthylanthraquinones libres, 1 gr. 95 et 2 gr. 10 d'oxyméthylanthraquinones combinés ; dans deux dosages d'infusés : 1 gr. 12 et 0 gr. 96 d'oxyméthylanthraquinones libres, 1 gr. 80 et 1 gr. 80 d'oxyméthylanthraquinones combinés.

Si nous comparons ces résultats avec ceux obtenus respectivement par la méthode de MAURIN pour le dosage d'une même poudre, d'un même macéré, ou d'un même infusé (tableau n° 1), nous remarquons que la méthode pondérale donne bien des résultats toujours supérieurs à la méthode colorimétrique, mais qu'ils nous permettent, par leur constance, de conclure, d'une façon plus sûre, nous semble-t-il, à la teneur d'oxyméthylanthraquinones de la poudre étudiée et de ses préparations. *Nous avons donc adopté la méthode de DAELS pour les différents dosages que nous avons à effectuer sur le Cascara et ses préparations.*

Nous avons effectué plusieurs dosages sur chacune des différentes formes obtenues. Les résultats trouvés nous ont donné un résultat moyen que nous avons exprimé à la deuxième décimale près.

B) MÉTHODES PHYSIOLOGIQUES

Ayant à notre disposition une méthode chimique, il nous fallait ensuite procéder à des essais physiologiques et choisir une méthode susceptible de nous donner des renseignements sur l'activité physiologique des différentes formes étudiées.

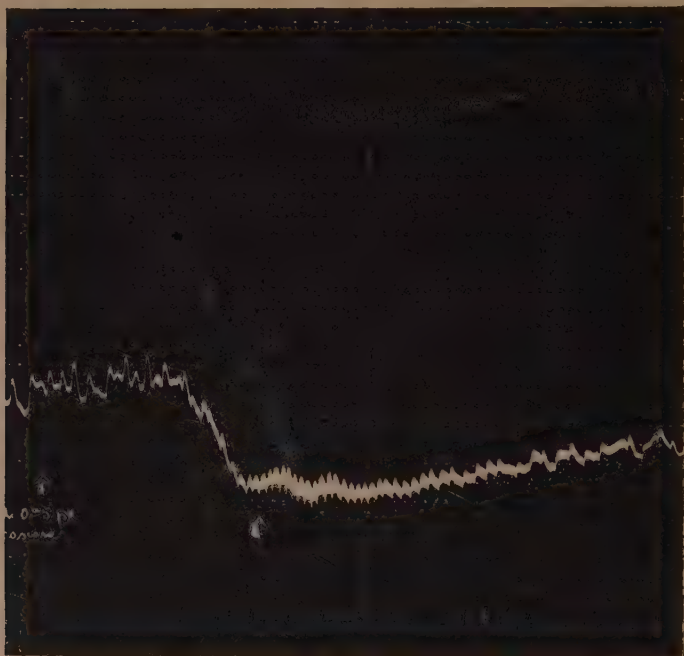
Nous avons essayé d'utiliser la méthode de l'*intestin in situ*, décrite par Mlle VIGO, dans sa thèse (*loc. cit.*). Nous avons noté, parallèlement, l'action du Cascara sur la pression carotidienne et la respiration.

L'animal utilisé a été le chien, anesthésié au chloralose, et, à titre d'essai, nous lui avons injecté dans la saphène 0 cc. 5 par kilog. de teinture de Cascara, titrant 0 gr. 65 % d'oxym. totaux.

Les résultats ont été peu constants et de nombreuses expériences ont dû être effectuées pour conclure. Les faits observés ont été à peu près identiques à ceux signalés par Mlle VIGO dans son travail sur la Bourdaine. Nous avons remarqué, le plus souvent, parallèlement à une chute de la pression carotidienne et à une accélération des mouvements respiratoires, une légère chute de tonus des mouvements de l'intestin; d'autre part, ceux-ci ont diminué d'amplitude et sont devenus plus rapides. Cette action n'a été d'ailleurs que passagère (graphique I). Il nous a donc été impossible d'adopter cette méthode pour le dosage des préparations à étudier.

Mlle Vico ayant montré que la méthode de l'intestin isolé pouvait être retenue pour les préparations de Bourdaine, nous avons songé alors à appliquer cette méthode à l'étude des formes galéniques du Cascara.

Graphique I



Chien de 7 kgs. Chloralésé (0 gr. 12 pK).

1^{re} ligne: intestin in situ;

2^e ligne: Pression carotidienne;

3^e ligne: Temps: 30 secondes. 0 manométrique.

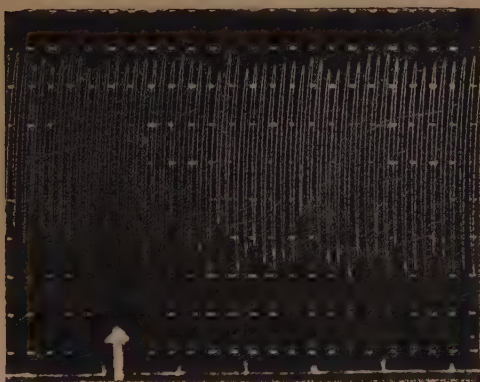
Injection intra-saphène de 0 cm³ de Teinture de Cascara (0 gr. 65 % d'oxym I.

Nous avons alors essayé d'étudier l'action d'une même préparation, en faisant varier les doses: une dose

faible, une dose moyenne, une dose forte. Nous avons choisi une teinture titrant 0 gr. 65 % d'oxym. totaux.

La technique que nous avons utilisée est celle de MAGNUS (53) (1904), préconisée par Mlle J. LÉVY (51) (1930). Cette technique ayant déjà été décrite dans des travaux effectués au laboratoire de pharmacie galénique et de pharmacodynamie de notre Faculté, nous nous contenterons d'en rappeler le principe, renvoyant le lecteur, pour de plus amples détails, à la thèse de Mlle BARRAU (6) (1940) et à celle de Mlle VIGO (1942).

Graphique II



Teinture de Cascara diluée au tiers
Injection: une goutte.

Un fragment d'intestin grêle, prélevé par laparotomie médiane sur un lapin à jeun et bien nourri, est placé dans le liquide nourricier de Tyrode oxygéné et porté à la température de 38°. Il ne tarde pas alors à reprendre ses mouvements spontanés; ceux-ci sont enregistrés grâce à un dispositif spécial.

Dans une première expérience, nous avons fait agir sur l'intestin une goutte de teinture diluée au tiers : nous n'avons observé aucune modification (graphique II).

Graphique III

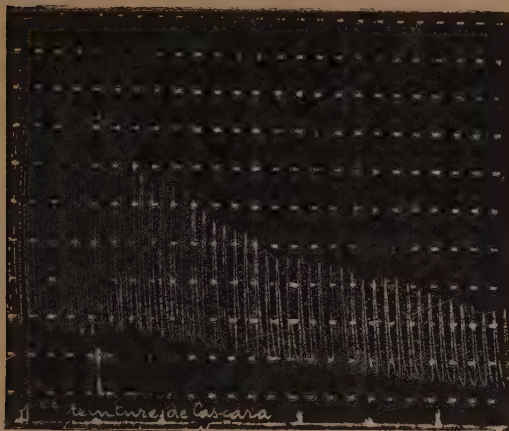


Teinture de Cascara diluée au demi
Injection: une goutte.

Nous avons ensuite fait agir, sur un autre fragment d'intestin, une goutte de cette teinture diluée au demi. Nous avons noté une augmentation de l'amplitude des mouvements (graphique III). Enfin, dans une dernière expérience, un centimètre cube de cette même teinture non diluée a provoqué une paralysie très nette des mou-

vements pendulaires accompagnée d'une chute de tonus (graphique IV).

Graphique IV



Teinture de Cascara non diluée
Injection: un centimètre cube

Cette série d'essais nous a permis de penser qu'une préparation de Cascara, riche en principes actifs, tel l'extrait fluide, serait susceptible d'agir d'une façon nette sur les mouvements de l'intestin isolé.

Expérimentant, en effet, un extrait fluide préparé par nos soins, nous avons retrouvé le même phénomène que précédemment: une chute de tonus et l'arrêt de mouvements de l'intestin. Nous avons donc songé qu'il nous serait possible de déterminer l'action des différents extraits fluides obtenus, en notant pour une limite le temps donné, la dose capable de provoquer un arrêt de mouvements pendulaires de l'intestin.

En utilisant la technique classique, nous avons rencontré quelques difficultés sur lesquelles il convient d'insister.

Lorsqu'on mélange l'extrait à étudier avec le liquide de Tyrode, on observe d'abord que le mélange se fait mal et ensuite qu'il se forme un précipité plus ou moins abondant; ce précipité est d'autant plus grand que le degré alcoolique utilisé pour la préparation de l'extrait fluide est plus élevé. Il est donc indispensable de mélanger aussitôt avec un petit agitateur, de façon à rendre la solution le moins hétérogène possible. Toutefois, ce précipité n'a pas lieu avec l'extrait fluide officiel privé d'amertume par traitement à la magnésie. Il conviendra de tenir compte de ces observations dans l'interprétation des résultats.

Un autre point sur lequel il convient d'attirer l'attention, c'est qu'un même fragment d'intestin, qui a répondu avec une certaine intensité à l'action d'une dose déterminée d'extrait fluide, reprend, après lavage, ses mouvements primitifs; mais si, à ce moment, on ajoute au liquide de Tyrode la même dose d'extrait fluide, la réponse obtenue est nettement plus faible; il s'est donc produit un phénomène d'accoutumance qui rentre dans le cadre général des observations sur l'accoutumance des organes, à de très nombreux médicaments (caféine, morphine, nitrites organiques, etc...). La conséquence pratique de cette observation, c'est qu'il est absolument indispensable de changer chaque fois le fragment d'intestin lorsqu'on veut expérimenter une dose déterminée d'extrait fluide de Cascara; ceci ne simplifie par la technique et présente l'inconvénient d'exiger le sacrifice de nombreux animaux.

Il est intéressant d'ailleurs de signaler en passant que ce phénomène d'accoutumance observé pour le Cascara n'a pas lieu avec la Bourdaine.

Ces précautions prises, il nous a été permis de déterminer la plus petite dose de préparations aqueuses ou alcooliques de Cascara capable de provoquer une chute de tonus et l'arrêt total des mouvements de l'intestin; ces deux indices devant se produire de trois à six minutes après le moment de l'injection.

CHAPITRE II

ETUDE DE LA VALEUR COMPAREE DES METHODES D'EPUISEMENT PAR L'EAU

Nous avons déjà indiqué que l'eau était utilisée comme solvant pour l'extraction des principes actifs du Cascara par certaines pharmacopées étrangères. Par contre, aucune préparation aqueuse de cette drogue ne figure au Codex français de 1908 et à celui de 1937, alors que sont mentionnées des tisanes de Bourdaine et de Rhubarbe, un lavement purgatif à base de Séné et un extrait mou aqueux de Rhubarde.

A priori, il paraissait donc possible d'utiliser l'eau comme solvant pour l'épuisement des principes actifs du Cascara, et cela en employant les procédés d'extraction habituels, c'est-à-dire la macération, la digestion, l'infusion, la décoction et enfin la lixiviation.

Nous n'avons pas retenu la forme lavement, puisque HAMPTON HOCH a montré, nous l'avons déjà indiqué, que c'était un mauvais procédé d'administration du Cascara, cette forme étant pratiquement inactive. Par contre, la forme tisane, avec ses différents modes opéra-

toires : macération, digestion, infusion et décoction, nous a paru intéressante, ainsi que la forme extrait fluide que nous avons préparée par lixiviation, de façon à pouvoir, du même coup, comparer le procédé d'extraction par l'eau avec celui par l'alcool; au Codex existe, en effet, un extrait fluide de Cascara préparé par lixiviation avec de l'alcool à 50°.

Nous avons opéré sur une poudre titrant: 1 gr. 63 oxym. libres, 3 gr. 17 oxym. comm. et 4 gr. 80 exym. totaux.

A) LA FORME TISANE

Voici quelques indications à propos du mode opératoire qui a été suivi pour chacun de ces procédés de solution et les raisons qui nous ont fait adopter telle particularité de technique plutôt que telle autre.

La lixiviation devant s'effectuer obligatoirement sur une poudre demi-fine, et notre travail étant une étude comparative des différents modes de solution, nous avons adopté pour les modes opératoires à étudier, la poudre de Cascara demi-fine (tamis n° 26). Nous avons adopté le taux de 0,50 % pour obtenir une dissolution maximum des principes actifs.

Les différentes solutions obtenues ont été filtrées en totalité sans expression. Nous avons prélevé 80 gr. de liquide sur lesquels nous avons effectué les dosages.

La macération. — La poudre et l'eau distillée ont été introduites dans un vase clos. Après un contact de 5 heures, pendant lequel la préparation a été agitée plusieurs fois, le liquide a été filtré.

La digestion. — Dans un récipient fermé hermétiquement, la poudre et le solvant ont été introduits. Le récipient a été porté à l'étuve à une température de 80° pour le digesté I, de 95° pour le digesté II, ceci pour nous rendre compte de l'influence de la température. Le séjour dans l'étuve a été dans les deux cas de 4 heures, le liquide étant agité plusieurs fois. Après avoir été refroidie 5 minutes sous un courant d'eau froide, la préparation a été filtrée.

L'infusion. — L'eau bouillante a été versée en proportion convenable sur la drogue toujours réduite en poudre demi-fine. Puis, le récipient a été bouché soigneusement et abandonné à la température du laboratoire. Deux infusés ont été préparés, le premier avec un temps de contact d'un quart d'heure, infusé n° 1), le second avec un temps de contact d'une heure (infusé n° 2). Après avoir été refroidi et complété au poids primitif, l'infusé a été filtré.

La décoction. — Le récipient utilisé a été un ballon muni d'un bouchon traversé d'un tube réfrigérant. La poudre et l'eau distillée ayant été introduites successivement, le ballon a été porté à l'ébullition dans un bain-marie salé. Là, encore, deux préparations ont été effectuées, la première avec un temps de contact d'un quart d'heure, la seconde avec un temps de contact d'une heure; le temps écoulé, la préparation a été, comme précédemment, refroidie sous un courant d'eau froide pendant 5 minutes, complétée au poids primitif et filtrée.

Résultats:

Voici les résultats que nous ont donné ces diverses opérations:

a) Le macéré est de couleur brun clair. Après filtration, il est limpide et de saveur amère;

b) Les digestés ont une teinte brune plus foncée que le macéré. Leur saveur est également amère.

Le digesté à 80°, 4 heures est limpide, celui obtenu à 95°, 4 heures est, au contraire, louche;

c) Les infusés ont une couleur sensiblement identique à celle des digestés. Leur saveur est toujours amère, leur aspect louche;

d) Les décoctés ont une couleur brune assez intense; leur saveur est très amère. Ils ont un aspect louche accusé.

Les résultats chimiques obtenus sont consignés dans le tableau II.

Les résultats observés permettent les conclusions suivantes:

1) L'apparition d'un *louche* dans les différentes solutions varie avec la température d'obtention. Au-dessous de 80°, les solutions sont limpides (macérés et digestés 80°). Vers 95° et au-delà, il y a apparition d'un trouble très net. Il y aurait, vers 80°, dissolution d'une substance nouvelle qui précipiterait par refroidissement.

2) *La coloration et l'amertume* des solutions extractives sont d'autant plus intenses que la température d'obtention a été plus élevée.

TABLEAU II

Formes	Oxyméthyl. libres		Oxyméthyl. combinés		Oxy-totaux	Taux d'ex- traction
		moy.		moy.		
Macérés 5 ^h	0.85	0.75	1.95	2	2.75	58%
	0.72		2.10			
	0.65		1.95			
Digestés 80° 4 ^h	0.86	0.86	1.60	1.95	2.80	59%
	0.86		2.10			
	0.86		2.10			
Digestés 95° 4 ^h	1.40	1.40	1.60	1.85	3.25	68%
	1.40		2.10			
	1.40		1.85			
Infusés 1/4 h	1.12	1.05	1.80	1.80	2.85	60%
	0.90		1.80			
	1.12		1.80			
Infusés 1 ^h	1.05	1.05	1.80	1.80	2.85	60%
	1.04		1.80			
	1.06		1.80			
Décoctés 1/4 h	1.37	1.20	1.87	1.90	3.10	65%
	1.12		1.97			
	1.19		1.91			
Décoctés 1 ^h	1.22	1.25	2.18	2.25	3.50	73%
	1.28		2.32			
	1.25		2.26			
Poudre	1.60	1.63	3.15	3.17	4.80	
	1.65		3.20			

3) Les préparations obtenues, conservées à la température du laboratoire ont abandonné un *dépôt* brun clair. Il semble qu'une altération des solutions provoque une précipitation des principes dissous. Les liquides, d'autre part, fermentent rapidement et de fines *moisissures* se développent à leur surface. Les différentes solutions ne pouvaient donc être administrées qu'aussitôt après leur préparation.

4) L'examen des résultats chimiques obtenus nous montre que l'extraction des oxyméthylanthraquinones totale est fonction de la *température*; plus celle-ci augmente, plus le taux d'extraction est élevé; c'est ainsi, par exemple, que la macération a extrait 2 gr. 75 % d'oxyméthylanthraquinones, la digestion à 80 %, 2 gr. 80 %, l'infusion 2 gr. 85 %, la décoction I 3 gr. 50 %. Il serait à remarquer cependant que la température ne semblerait agir sur l'extraction qu'à partir de 80°, le macéré de 5 heures, en effet, et le digesté de 4 heures à 80° ont un taux d'extraction sensiblement identique. Par contre, au-dessus de cette température, la proportion d'oxyméthylanthraquinones dissoutes augmente progressivement de 95° à 103-104°; le digesté II contient 3 gr. 25 d'oxyméthylanthraquinones (au lieu de 2 gr. 80 à 80°), les décoctés I et II 3 gr. 10 et 3 gr. 50 %.

Cependant, la température n'est pas le seul facteur agissant sur l'extraction des oxyméthylanthraquinones. *Le temps de contact* paraît agir lui aussi. En effet, le décocté 1 heure contient 3 gr. 5 % d'oxyméthylanthraquinones et le décocté un quart d'heure 3 gr. 11 % seulement; le digesté de 4 heures à 95° contient 3,25 % et l'infusé d'une heure 2 gr. 85 %.

Cette influence semblerait cependant ne se faire sentir que très faiblement par rapport à celle de la température: la macération, bien qu'ayant été l'opération la plus longue, a cependant la proportion la plus faible d'oxyméthylanthraquinones dissoutes, 2 gr. 74 % et l'infusion I ou la décoction I, qui n'ont duré qu'un quart d'heure, ont dissous respectivement 2 gr. 85 % et 3 gr. 10 d'oxyméthylanthraquinones totales, chiffres donc plus élevés.

Elle n'agirait, d'autre part, que combinée à celle de la température: en effet, le décocté II a un taux d'extraction supérieur au décocté I, mais l'infusé II et l'infusé I, au contraire, qui n'ont en quelque sorte, entre eux, qu'une macération de trois quarts d'heure, n'ont pas une proportion d'oxyméthylanthraquinones dissoutes différente.

En résumé. — Des résultats obtenus, nous pouvons en déduire que le taux d'extraction des oxyméthylanthraquinones augmentant avec la température, la meilleure tisane de Cascara, au point de vue chimique, est le décocté 1 heure; le macéré, au contraire, est la plus mauvaise préparation.

Toutes ces tisanes, cependant, sont d'un goût amer, désagréable pour le malade et de mauvaise conservation.

B) FORME EXTRAIT FLUIDE

Nous avons également étudié la forme extrait fluide pour établir une comparaison avec la forme officielle préparée avec l'alcool à 50° comme solvant.

D'autre part, l'extrait fluide est riche en principes actifs et ceci facilite l'expérimentation physiologique.

Technique. — Nous avons effectué les percolations aqueuses à la température du laboratoire, c'est-à-dire 15° à 20°, et aux températures de 35° et 50°.

1) *Percolation à froid.* — Nous nous sommes exactement conformés aux prescriptions du Codex pour la lixiviation alcoolique et la préparation de l'extrait fluide. La poudre I 1/2 fine est humectée par la moitié de son poids d'eau et maintenue 24 heures à l'étuve à 35°. Après un contact de 2 heures en vase clos, elle est introduite par petites portions dans un percolateur en verre. Elle est tassée convenablement et recouverte d'une rondelle de papier-filtre. L'eau est ajoutée sur la poudre, jusqu'à ce qu'il se forme une couche de 2 à 3 cm. au-dessus du niveau de la poudre. Après une macération de 24 heures dans le percolateur, l'écoulement du percolé est réglé de façon convenable.

Nous avons opéré sur 50 gr. de poudre. L'écoulement a été tel qu'en 12 heures nous avons obtenu les quatre cinquièmes du poids de la drogue, c'est-à-dire 40 gr. Le liquide s'est écoulé à raison d'une goutte par minute. Les 40 gr. recueillis et mis à part, nous avons continué la lixiviation de telle sorte que le liquide écoulé en 24 heures soit égal à environ une fois et demi le poids de la drogue lixiviée. L'eau a été ajoutée peu à peu dans le percolateur pour que le niveau reste constant. L'écoulement a été environ de 2 gouttes par minute. Il a été poursuivi jusqu'à ce que 10 cc. évaporés ne donnent plus de résidu sensible.

Le liquide écoulé a été alors concentré à 10 gr., au bain-marie, à une température inférieure à 50°. L'ex-

trait sirupeux obtenu a été dissous dans les 40 premiers grammes mis à part précédemment. Après deux jours de repos dans un lieu frais, l'extrait fluide a été filtré et dosé.

II) *Percolation à chaud.* — Pour préparer les extraits fluides de Cascara-Sagrada aux températures de 35° et 50°, nous avons utilisé le lixivateur à chaud ASTRUC, monté sur thermostat, avec un dispositif nouveau décrit par ASTRUC, GIROUX et BARTHE (1939) et employé depuis lors par Mlle BÉRANGER et Mlle BARRAU et autres travailleurs.

La lixiviation a été menée dans les mêmes conditions que pour la préparation de l'extrait fluide à froid. Tenant compte des résultats déjà obtenus à propos de la teinture d'Aconit, par ASTRUC, GIROUX et Mlle BÉRANGER, (4), et à propos de la teinture d'Ipéca, par ASTRUC, GIROUX et Mlle BARRAU (4), la vitesse d'écoulement a été plus rapide et la durée de la percolation réduite de moitié.

En effet, la lixiviation à froid a duré 11 jours, tandis que les opérations à 35° et à 50° n'ont nécessité, respectivement, que 6 jours et 5 jours.

Résultats:

1) Dans les trois cas, le liquide écoulé durant la percolation est d'une belle *couleur* brune au départ; puis, peu à peu, la couleur devient moins foncée et l'on remarque une légère teinte verte mêlée à la coloration brune.

2) Pendant l'écoulement, le liquide abandonne au fond du récipient un *dépôt* adhérent brun foncé. Le dépôt est soluble dans l'alcool.

3) Les dernières portions du percolé, évaporées du B.-M. à une température inférieure à 50°, laissent déposer, à partir d'une certaine concentration, deux *résines*:

a) Une résine brun-noir apparaît tout d'abord. Elle est dure et s'agglomère en plaques noirâtres et cassantes au fond de la capsule;

b) Une résine molle, brun clair, qui n'apparaît que vers la fin de l'évaporation.

Nous constatons ainsi les mêmes faits signalés par H. Moss (1891), lors de l'évaporation de l'extrait fluide officinal anglais.

Une température supérieure à 50° altère ces deux résines. Elles durcissent et deviennent pulvérulentes; elles sont alors insolubles dans l'eau.

4) Lors de la *filtration* de l'extrait fluide, le filtre retient un fin dépôt qui, lavé, puis traité par la soude à 5 %, donne la réaction de BORNTAEGER. Il y a donc, durant la filtration, perte d'une petite quantité d'oxyméthylanthraquinones.

5) Les extraits fluides se conservent mal et fermentent rapidement. En particulier la lixiviation à 35° s'est montrée défectueuse puisque les moisissures sont apparues déjà sur la poudre contenue dans le percolateur. Le milieu aqueux et la température de 35° constituaient, en effet, les conditions optima de développement des bactéries sur une poudre ne contenant pas de principes antiseptiques.

De plus, un dépôt apparaît, après un mois de conservation, au fond du récipient renfermant l'extrait; le dépôt donne la réaction de BORNTAEGER. Il y a donc perte d'oxyméthylanthraquinone durant la conservation de l'extrait.

6) Le dosage des extraits fluides a été effectué sur 0 gr. 50. La pesée a été faite dans une petite capsule de verre que l'on introduit dans le ballon où s'effectue l'épuisement. Après la première ébullition, le chloroforme contenant les oxyméthylanthraquinones libres est décanté; l'ampoule à décantation est lavée avec 5 cc. d'acide sulfurique à 25 %. On introduit dans le ballon les 45 cc. d'acide sulfurique restants et l'on agite. L'extrait passe en solution dans l'acide. On introduit alors le chloroforme et on porte à l'ébullition pendant 2 heures et demie.

Les différentes opérations du dosage sont effectuées normalement.

Si nous examinons les résultats obtenus (tableau n° III), nous arrivons aux remarques suivantes:

a) La percolation n'extraît pas toutes les oxyméthylanthraquinones contenues dans la poudre; en effet, le taux d'extraction n'est que de 75 %;

b) Cette méthode est cependant le meilleur mode d'extraction par l'eau. Le taux d'extraction est le plus élevé: 75 %, au lieu de 73 % (décocté II), 65 % (décocté I), 60 % (infusé II et I), 68 % (digesté II), 58 % (Macérés);

c) L'extraction est à peu près identique aux différentes températures. La lixiviation à chaud est cependant plus rapide;

d) Nous constatons un fait déjà signalé pour la forme de tisane, c'est-à-dire que la température semblerait ne pas agir d'une façon sensible sur le taux d'extraction, si elle est inférieure à 80°;

e) La proportion d'oxyméthylanthraquinones libres est plus élevée dans l'extrait fluide préparé à froid, que

dans les deux autres extraits obtenus à 35° et à 50°. Il est en effet de 1 gr. 23 % d'oxyméthyl. libre dans l'extrait à froid et 1 gr. 05 et 1 gr. 03 dans les extraits à 50 et à 35°;

f) La percolation à chaud à 50° est préférable aux deux autres, puisque le même taux d'extraction des oxyméthylanthraquinones totales est atteint deux fois plus vite.

TABLEAU III.

Percolation	Oxyméthyl. libres		Oxyméthyl. combinés		Oxyméthyl. totaux		Taux d'extraction
		moy.		moy.		moy.	
Percolation aqueuse à froid	1.26	1.23	2.35	2.37	3.61	3.60	75 %
	1.20		2.40		3.60		
Percolation aqueuse 35°	1.05	1.02	2.39	2.38	3.44	3.40	70 %
	1.00		2.35		3.35		
Percolation aqueuse 50°	1.04	1.05	2.60	2.48	3.64	3.53	73.5 %
	1.06		2.36		3.42		
Percolation alcool 14°	0.95	0.97	2.90	2.75	2.85	3.72	78 %
	1.00		2.60		3.60		
Poudre	1.60	1.63	3.15	3.17	4.85	4.80	
	1.65		3.20		4.85		

Par contre, la percolation à 35° doit être rejetée. L'extrait obtenu présente, en effet, des moisissures, le taux d'extraction des oxyméthylanthraquinones est le

plus faibles, les fermentations ayant certainement altéré les oxyméthylanthraquinones.

En résumé, nous pouvons conclure que l'eau n'extrait jamais totalement les oxyméthylanthraquinones contenues dans la poudre de Cascara Sagrada.

La macération est le plus mauvais mode d'extraction des oxyméthylanthraquinones. La décoction et surtout la percolation sont, au contraire, les meilleurs procédés.

Dans tous les cas, les produits obtenus sont très amers et de mauvaise conservation.

**

Certains Codex mentionnent, nous l'avons vu, des extraits hydroalcooliques, c'est-à-dire des extraits où la lixiviation est aqueuse et où l'alcool n'est ajouté qu'en fin d'opération pour faciliter la conservation; il nous a paru intéressant d'étudier les résultats obtenus par percolation de la poudre, par un alcool de titre très faible. Cet alcool, tout en favorisant la conservation de l'extrait, aurait peut-être l'avantage de donner une extraction supérieure à celle obtenue par l'eau.

Nous avons choisi l'alcool à 14°, utilisé autrefois par les anciennes pharmacopées.

La lixiviation a duré 12 jours. Nous avons pu observer les mêmes faits que dans la préparation d'un extrait aqueux (couleur, dépôt, resuis).

Cependant, le dépôt laissé par l'extrait avant filtration a été un peu moins abondant.

Nous avons, d'autre part, noté l'absence de fermentation durant la conservation de l'extrait.

Les résultats chimiques ont été les suivants :

Oxym. libres : 0 gr. 97 ; oxym. combinés : 2 gr. 75 ;
oxym. totaux : 3 gr. 72.

Le taux d'extraction est de 78 %.

Ainsi, l'alcool à 14°, comme liquide extractif, est préférable à l'eau ; le taux d'extraction des oxyméthylanthraquinones est de 78 % au lieu de 75 %.

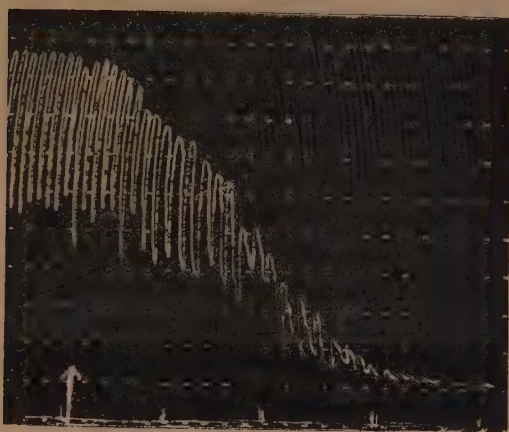
D'autre part, l'extrait ne fermente pas ; il y aurait donc avantage à remplacer les formules d'extraits hydroalcooliques par des formules d'extraits obtenus par percolation de la poudre de Cascara, par un alcool de titre très faible.

Telles sont les conclusions que l'on peut tirer à la suite des dosages chimiques que nous avons effectués par la méthode de DAELS sur les différentes préparations aqueuses de Cascara étudiées et, accessoirement, sur l'extrait alcoolique à 14°.

Essai pharmacodynamique sur l'intestin isolé. — Nous n'avons obtenu aucun résultat concluant avec les préparations de formes tisanes, celles-ci étant trop peu concentrées. Par contre, pour les extraits aqueux et alcooliques à 14°, nous avons obtenu l'arrêt à la dose de 0 cc. 9 (correspondant à 39 milligr. d'oxym. T.) en 4 minutes avec l'extrait aqueux préparé à la température ordinaire à la dose de 1 cc. (correspondant à 40 milligr. d'oxym. T.) ; en 6 minutes seulement avec l'extrait aqueux préparé à la température de 50° ; enfin, à la dose de 1 cc. (correspondant à 42 milligr.) ; en 4 minutes avec

l'extrait alcoolique à 14° (graphique V, VI). Nous n'avons pas expérimenté l'extrait aqueux, préparé à la température de 35°. Nous avons déjà indiqué que la préparation avait été défectueuse par suite de l'apparition de moisissure à cette température.

Graphique V



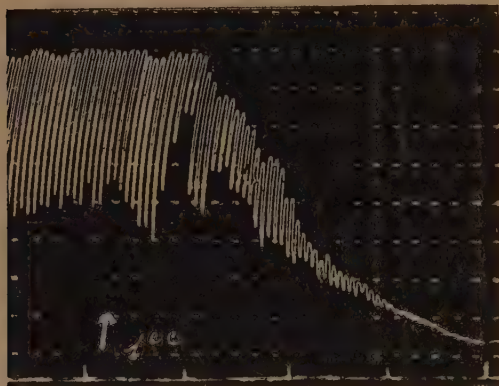
Extrait fluide de Cascara. Aqueux préparé à froid
Injection: 0 cm³ 9.

Ainsi, nous voyons que l'extrait fluide aqueux à froid, à la dose de 39 milligr., produit un arrêt plus rapide que l'extrait fluide aqueux préparé à la température de 50°, que nous avons fait agir à la dose de 40 milligr. Il semblerait donc qu'il n'y ait pas une correspondance entre le taux d'oxyméthylanthraquinones et l'activité physiologique de ces deux préparations.

Mais, d'autre part, si nous considérons l'extrait alcoolique à 14°, nous voyons que 43 milligr. de cet extrait se

comportent comme 39 milligr. d'extrait aqueux préparé à froid. Ainsi, ces résultats physiologiques ne seraient pas encore, dans ce cas, en rapport avec le taux de dérivés anthraquinoniques.

Graphique VI



Extrait fluide de Cascara, alcool à 14°
Injection: 1 cm³.

Notons cependant qu'une comparaison rigoureuse ne peut être faite entre l'activité physiologique de ces deux extraits, l'un étant obtenu en milieu faiblement alcoolique, et l'autre en milieu aqueux.

CHAPITRE III

ETUDE

DE LA VALEUR COMPAREE

DE LA LIXIVIATION PAR DES ALCOOLS

DE TITRES DIFFERENTS

Nous nous proposons d'étudier le taux d'oxyméthyl-anthraquinones et l'activité physiologique des différents extraits fluides obtenus par l'épuisement de la poudre de Cascara par des alcools de titres différents.

L'extrait fluide officinal du Codex français étant obtenu avec de l'alcool à 50°, nous avons effectué la lixiviation avec cet alcool, non seulement à la température ordinaire, mais à chaud, aux températures de 35° et de 50°, de façon à continuer les recherches entreprises depuis plusieurs années au Laboratoire de Pharmacie Galénique sur la lixiviation à chaud. Par ailleurs, l'extrait fluide privé d'amertume du Codex 1937, obtenu par percolation de la poudre de Cascara par l'alcool à 50° en présence de magnésie, étant maintenant le seul officinal, nous avons voulu comparer son activité chimi-

que et physiologique avec celle de l'extrait amer du Codex 1908, préparé par lixiviation de la même poudre avec un alcool de même titre alcoolique.

D'autre part, nous avons effectué une percolation avec un alcool de titre plus faible: alcool à 30° (alcool employé pour obtenir l'extrait fluide de Bourdaine) et une percolation avec un alcool de titre plus élevé: alcool à 90°. Nous avons préféré en effet choisir un alcool à degré alcoolique élevé, de façon à opposer ce solvant à l'eau pure comme moyen d'extraction des oxyméthylanthraquinones. Il nous sera ainsi possible de comparer le taux d'extraction des différents extraits amers obtenus par épuisement avec l'eau, l'alcool à 14°, l'alcool à 30°, l'alcool à 50° et l'alcool à 90°.

Nous avons opéré sur la poudre II titrant: Oxym. titré, 1 gr. 15; oxym. combiné, 4 gr., et Oxym. T., 5 gr. 15.

Résultats:

A) EXTRAITS OBTENUS PAR PERCOLATION AVEC ALCOOL A 50°

a) *Sans magnésie.* — L'écoulement a duré 18 jours pour la lixiviation à la température ordinaire; 7 jours pour la température à 35°; 6 jours pour la température de 50°.

Dans les trois cas, le liquide écoulé est brun-rouge; la poudre épuisée est rosée, de couleur nettement différente de celle de la poudre avant l'épuisement. Durant les deux jours de repos avant la filtration, les extraits

ne déposent pas. Ils ne déposent pas d'ailleurs durant leur conservation. Ils ne fermentent pas. Leur couleur est brun-rougeâtre. Ils se troublent abondamment par addition de 10 fois son volume d'eau.

L'analyse chimique nous montre que les résultats sont à peu près identiques dans les trois cas. Nous avons, en effet, obtenu :

Pour l'extrait préparé à la température ordinaire :

Oxym. libre : 1 gr. 50 ; oxym. combinés : 3 gr. 05 ;
oxym. totaux : 4 gr. 55.

Pour l'extrait préparé à la température de 35° :

Oxym. libre : 1 gr. 40 ; oxym. combinés : 3 gr. 13 ;
oxym. totaux : 4 gr. 53.

Pour l'extrait préparé à la température de 50° :

Oxym. libre, 1 gr. 40 ; oxym. combinés : 3 gr. 17 ;
oxym. totaux : 4 gr. 57.

Le taux d'extraction est dans les trois cas de 89 %.

Il ne reste donc à l'avantage de la lixiviation à chaud que la réduction de moitié du temps nécessaire pour l'épuisement de la poudre.

b) *Avec magnésie.* — L'écoulement du liquide a duré 17 jours. Le liquide écoulé est rouge. Cette coloration provient de l'action de la magnésie, corps alcalin, sur les oxyméthylantraquinones de la poudre lixiviée.

La poudre épuisée est rose.

L'extrait obtenu est rouge brun, sa couleur est plus pourpre que celle des extraits obtenus précédemment. A l'inverse des extraits précédents obtenus sans addition de magnésie, il ne précipite pas par addition d'eau. Il ne présente pas davantage de dépôt durant sa conservation. Sa saveur n'est pas amère.

L'analyse chimique nous montre que nous avons extrait : oxym. libre : 1 gr. 30 % ; oxym. combinés : 3 gr. 20 % ; oxym. totaux : 4 gr. 50 %.

Les résultats sont donc un peu plus faibles que ceux obtenus précédemment. Le taux d'extraction est de 88 % au lieu de 89 %.

Pour compléter cette étude de la percolation de la poudre de Cascara par l'alcool à 50°, il nous a paru intéressant d'étudier un extrait fluide commercial (Codex 1937).

Les résultats chimiques ont été les suivants :

Oxym. libres : 0 gr. 50 ; oxym. combinés : 1 gr. 50 ; oxym. totaux : 2 gr.

Il convient de souligner la pauvreté de cet extrait commercial en principes anthraquinoniques. Il ne contient, en effet, que 2 grammes d'oxym. totaux %, alors que l'extrait que nous avons préparé au laboratoire titre 4,50 %. Ce fait est peut-être attribué à un épuisement incomplet ; il est vraisemblable, en effet, que dans l'industrie la lixiviation n'est pas poussée aussi loin que nous l'avons fait au laboratoire, où il nous a fallu 18 jours pour assurer un épuisement satisfaisant de la poudre.

B) EXTRAITS AMERS OBTENUS PAR ÉPUISEMENT

A L'ALCOOL A 30°

Il nous a fallu quinze jours pour épuiser la drogue, le liquide écoulé est brun verdâtre, se rapprochant par sa couleur de celui écoulé durant la percolation aqueu-

se, la poudre épuisée est jaunâtre. Sa couleur n'a que sensiblement varié, pendant la lixiviation.

Les deux portions du percolé laissent déposer à l'évaporation au B. M., deux résines: l'une noire et dure, l'autre plus claire et plus molle. Ce fait avait déjà été observé pendant la percolation aqueuse.

Durant les deux jours de repos avant la filtration, l'extrait laisse former un fin dépôt, qui reste sur le filtre.

L'extrait filtré ne dépose pas, pendant le début de la conservation. Cependant, au bout d'un mois, il y a un dépôt au fond du flacon. Il n'y a pas de fermentation.

Sa couleur est brun rougâtre. Il se trouble par addition d'environ 10 fois son volume d'eau.

L'analyse chimique donne les résultats suivants :

Oxym. libres: 1 gr. 30; oxym. combinés: 2 gr. 70;
oxym. totaux: 4 gr. 00.

Le taux d'extraction est de 79 %.

A L'ALCOOL À 90°

C) EXTRAITS AMERS OBTENUS PAR ÉPUISEMENT

L'extraction a duré 18 jours pour l'extrait *a* et 17 jours pour l'extrait *b*.

Le liquide écoulé est rouge brun. La poudre épuisée est rose, couleur très différente de celle qu'elle avait avant la lixiviation.

L'extrait dépose pendant les deux jours de repos avant la filtration. Ce dépôt reste sur le filtre. L'extrait,

durant sa conservation, ne dépose pas. Il ne fermente pas.

A l'analyse, nous obtenons les résultats suivants :

Extrait *a* :

Oxym. libres : 0 gr. 90 ; oxym. combinés : 2 gr. 60 ;
oxym. totaux : 3 gr. 50.

Extrait *b* :

Oxym. libres : 0 gr. 95 ; oxym. combinés : 3 gr. ; oxym.
totaux : 3 gr. 95.

Le taux d'extraction est de 73,5 %.

L'examen des résultats obtenus par lixiviation de la poudre, par des alcools de titres différents, nous permet de faire les remarques suivantes :

1) La teinte de la poudre épuisée et la coloration du liquide écoulé durant la percolation montrent que ces différents alcools n'extraient pas les mêmes produits.

La coloration rouge du percolé obtenu avec l'alcool à 90° proviendrait peut-être de la dissolution d'une résine rouge signalée par PRESCOTT, en 1877, comme étant soluble dans l'alcool fort.

2) Seul l'extrait à 50° ne laisse pas de dépôt important sur le filtre.

3) L'extraction la meilleure des oxyméthylanthraquinones est obtenue avec l'alcool à 50°, c'est-à-dire avec l'alcool préconisé par le Codex français de 1908 et de 1937. Le taux d'extraction est en effet de 89 %. L'alcool à 30° et 90° donnent un taux d'extraction inférieur au précédent. Nous avons obtenu seulement 79 % d'oxy-

TABLEAU IV

Percolation	Oxyméthyl. libres		Oxyméthyl. combinés		Oxyméthyl. totaux		Eau d'ex- traction
		moy		moy		moy	
Percolation à 30°	1.30		2.55		3.85		79%
	1.30	1.30	2.85	2.70	4.15	4.	
Percolation à 50° à froid	1.50		3.		4.50		89%
	1.50	1.50	3.10	3.05	4.60	4.55	
Percolation à 50° t 35°	1.40		3.25		4.65		89%
	1.40	1.40	3.	3.13	4.40	4.53	
Percolation à 50° t 50°	1.40		3.10		4.50		89%
	1.40	1.40	3.25	3.17	4.65	4.57	
Percolation à 50° magnésie	1.40		3.16		4.50		88%
	1.20	1.30	3.25	3.20	4.45	4.50	
Percolation à 90°	0.90		2.60		3.50		73.5%
	0.95	0.93	3.00	2.80	3.95	3.73	
Poudre	1		4		5		
	1.20	1.10	4	4.	5.20	5.10	

méthylanthraquinones pour l'extrait à 30°, et 73,5 % pour l'extrait à 90°.

4) Le dépôt laissé sur le filtre retient une certaine quantité d'oxyméthylanthraquinones; il donne la réaction de BORTRAEGER. Pour l'extrait *b*, obtenu avec l'alcool à 90°, nous avons obtenu, en effet, 3,80 % et 3,50 % seulement après filtration. Le taux s'était donc abaissé de 74 % à 69 %.

5) L'analyse des extraits à 50° et à 30° nous montre qu'il y a hydrolyse des oxyméthylanthraquinones combinées; la poudre utilisée contient en effet 1 gr. 15 % d'oxyméthylanthraquinones libres et les extraits obtenus avec l'alcool à 50° et à 30 % en contiennent respectivement 1 gr. 40 et 1 gr. 30 %. Cette hydrolyse est moins élevée avec l'alcool à 50° qu'avec l'alcool à 30 %.

Si nous considérons l'extrait obtenu par épuisement de la poudre avec l'alcool à 90°, le taux d'extraction des oxyméthylanthraquinones libres est voisin de celui existant dans la poudre. Nous trouvons, en effet, 1 gr. % environ d'oxyméthylanthraquinones libres. Ceux-ci, l'emrodine en particulier, étant solubles dans l'alcool fort, il semblerait que les oxyméthylanthraquinones libres trouvés dans l'extrait proviendraient peut-être de la dissolution des oxyméthylanthraquinones libres de la poudre et non de l'hydrolyse des oxyméthylanthraquinones combinés.

Aussi, si nous comparons le taux d'oxyméthylanthraquinones libres trouvés dans ces trois extraits, par rapport au taux d'oxyméthylanthraquinones totaux, nous voyons qu'il diminue quand le degré de l'alcool augmente. L'alcool paraît donc stabiliser les glucosides.

Si, d'autre part, nous comparons les résultats obtenus

en extrayant les oxyméthylantraquinones avec l'eau et avec l'alcool, nous pouvons conclure que :

1° *L'eau et l'alcool n'extraient pas la totalité des oxyméthylantraquinones contenues dans la poudre;*

2° *L'alcool extrait généralement mieux les oxyméthylantraquinones que l'eau. Il doit donc être préféré.*

L'alcool à 90°, cependant, donne un résultat voisin de celui de la percolation aqueuse, et même inférieur après filtration. Il ne doit pas être conseillé comme solvant dans la préparation d'un extrait fluide.

L'alcool à 50° donne la meilleure extraction (89 % d'oxym. T). L'alcool à 30 donne le résultat le plus voisin (79 %).

3° La durée de la lixiviation étant longue et l'hydrolyse, d'autre part, étant favorisée par le temps de contact, *la lixiviation à chaud aux températures de 35° ou de 50° est préférable à celle effectuée à la température ordinaire.* Elle diminue, en effet, la durée de l'opération. Nous remarquons, d'autre part, que la température ne provoque pas l'hydrolyse des complexes anthraquinonines puisque le taux des anthraquinones libres est même inférieur pour ces deux opérations à celui obtenu dans l'extraction à la température ordinaire.

Ainsi, nous pouvons conclure qu'un *extrait fluide préparé à une température de 50° avec de l'alcool à 50° est à préférer à tout autre.*

1) Il donne la meilleure extraction au point de vue chimique;

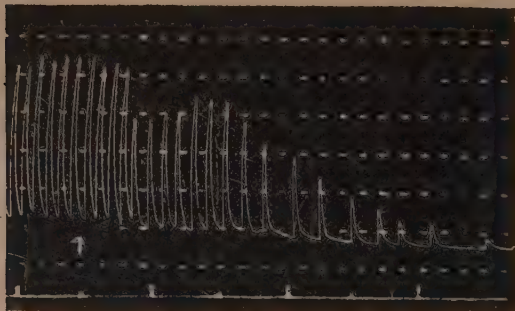
2) Il se conserve bien; il ne dépose pas; il ne fermente pas;

3) Il est obtenu rapidement.

En comparant les résultats que nous avons obtenus par la lixiviation à chaud avec ceux publiés par Mlle BÉRANGER, dans son travail sur la teinture d'Aconit, et par Mlle BARRAU, dans son étude sur la teinture d'Ipéca, nous constatons ici une action moins favorable de la température dans l'emploi de la lixiviation à chaud; mais la réduction de la durée de l'opération observée par Mlle BÉRANGER et Mlle BARRAU est confirmée une fois de plus par nos recherches.

Essai pharmacodynamique sur l'intestin isolé. — L'étude chimique de ces différents extraits alcooliques ayant été effectuée, nous avons étudié leur activité sur les mouvements de l'intestin isolé. Les résultats obtenus nous montrent que l'extrait le plus actif a été l'extrait amer à 50°, l'arrêt des mouvements s'est produit en 3 minutes à la dose de 0 cc. 8 seulement (correspondant à 37 milligr.) (Grap. VII), puis viennent, par ordre d'activité décroissante: l'extrait fluide alcoolique

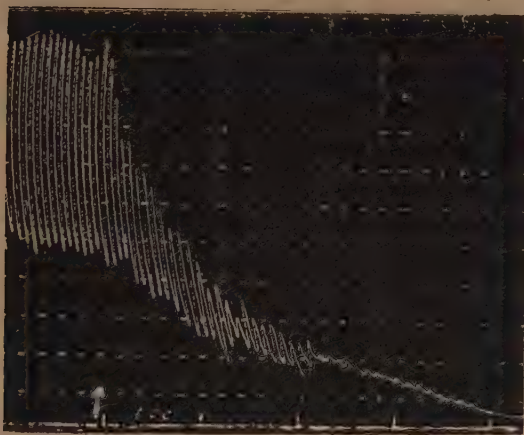
Graphique VII



Extrait fluide de Cascara, alcool à 50°, à froid.
Injection: 0 cm³ 8.

à 30°, qui a produit l'arrêt en 4 minutes à la dose de 1 cc. (correspondant à 44 milligr. d'oxym. T.) (Grap. VIII), les extraits alcooliques à 90°, avant et après filtration, qui ont produit l'arrêt en 5 minutes, à la dose de 1 cc. (correspondant respectivement à 37 milligr. et 33 milligr. d'oxym. T.) (Grap. IX), enfin, l'extrait fluide alcoolique à 50, privé d'amertume et l'extrait fluide commercial (privé d'amertume) (Grap. X), qui ont arrêté les mouvements à la dose de 1 cc. 5 (correspondant respectivement à 60 milligr. et à 27 milligr. d'oxym.) en 5 minutes (voir tableau V).

Graphique VIII



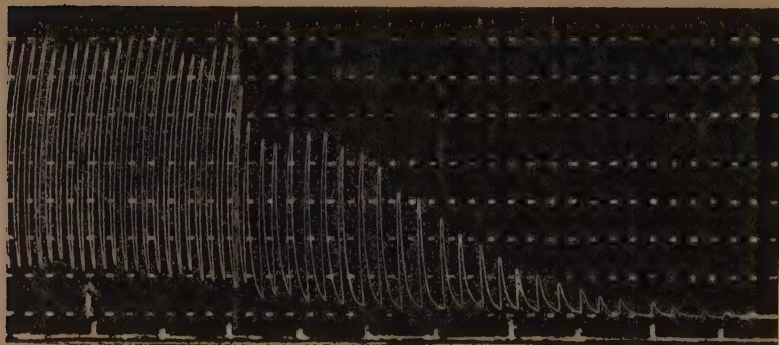
Extrait fluide préparé à froid, alcool à 30°.

Injection: 1 cm³.

Si nous considérons ces résultats, il semble qu'il y ait relation dans certains cas entre la proportion d'oxyméthylantraquinones de ces extraits et leur action sur

l'intestin; ceci paraît vrai pour les extraits à 30°, à 90° et l'extrait fluide commercial.

Graphique IX

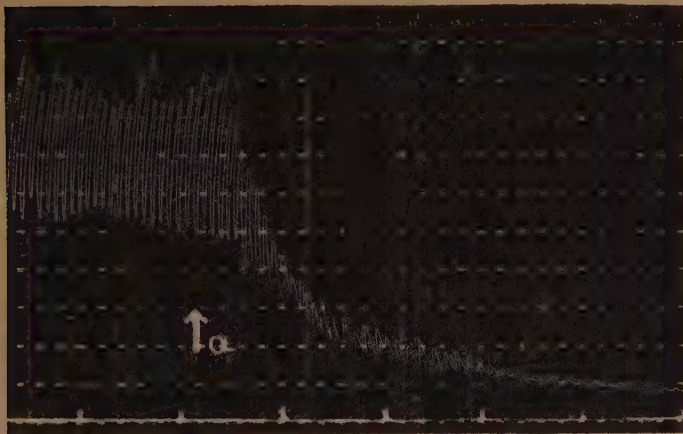


Extrait fluide de Cascara, alcool à 90° (avant filtration)
Injection: 1 cm³.

Par contre, l'extrait fluide amer à 50° produit un arrêt beaucoup plus rapide que les autres extraits avec une dose d'oxyméthylantraquinones plus faible; l'extrait fluide à 50° privé d'amertume, avec une dose d'oxyméthylantraquinones plus forte que la précédente (60 milligr. au lieu de 37 milligr.) produit un effet plus lent, et l'extrait commercial avec une dose inférieure à celle de l'extrait fluide précédent, produit un effet identique; il en est de même pour les extraits fluides alcooliques à 90°, qui provoque l'arrêt des mouvements en 5 minutes, à des doses différentes (37 milligr. et 38 milligr. d'oxym. T.).

Ainsi, comme dans l'étude de l'activité des extraits fluides aqueux par la méthode de l'intestin isolé, il ressort, là encore, de nos expériences que les résultats obte-

Graphique X



Extrait fluide de Cascara Dausse
Injection: 1 cm³ 3.

nus ne sont pas toujours en rapport avec le taux de dérivés oxyméthylanthraquinoniques donnés par la méthode de DAELS.

*
**

Essai physiologique de purgation chez l'homme. — La méthode chimique de DAELS et la méthode physiologique de l'intestin isolé ne nous donnant pas des résultats concordants, il nous était impossible de conclure à la valeur des résultats obtenus par l'une ou l'autre de ces méthodes.

Nous avons donc essayé d'expérimenter l'action de ces préparations sur l'homme pour obtenir ainsi un test indiscutable de l'action purgative des formes étudiées.

Cependant, à notre grand regret, nous n'avons pu disposer que d'un nombre très restreint de sujets. Aussi avons-nous réservé ces expériences aux formes qui nous ont paru les plus intéressantes, c'est-à-dire l'extrait aqueux préparé à la température ordinaire, l'extrait alcoolique obtenu avec de l'alcool à 50° en présence de magnésie (Codex 1937) et enfin la poudre de Cascara comme terme de comparaison. Cette façon d'opérer avait en effet l'avantage, d'une part, de permettre une comparaison entre la percolation aqueuse et la percolation alcoolique; d'autre part, de savoir si le traitement par la magnésie n'avait aucune répercussion sur la valeur purgative de l'extrait fluide de Cascara.

Nous avons obtenu les résultats suivants:

OBSERVATION «° 1

Poudre titrant 4 gr. 80 d'Oxym. %

Sujet I. — M^r F..., 58 kilogs, 31 ans.

9 h.: administration de 3 gr. de poudre en cachets.

(Dose d'oxym. ingérée: 0 gr. 15).

14 h.: selle liquide et assez abondante.

17 h.: selle liquide.

La première selle est donc apparue 5 heures après l'ingestion.

OBSERVATION N° 2

Extrait fluide aqueux titrant 3 gr. 60 d'oxym. %

Sujet II. — M^r N..., 40 kilogs, 35 ans.

8 h. 30: administration de 4 gr. d'extrait fluide.

(Dose d'oxym. ingérée: 0 gr. 14).

11 h. 40: coliques, sans besoin d'aller à la selle.

16 h.: selle abondante liquide.

Il y a donc apparition d'une selle 7 h. 30 après l'administration.

OBSERVATION N° 3

*Extrait fluide alcoolique à 50° (amer)
titrant 4 gr. 55 d'oxym. %*

Sujet III. — M^r R..., 77 kilogs, 44 ans.

8 h. 30: administration de 4 gr. d'extrait fluide.

(Dose d'oxym. ingérée: 0 gr. 19).

10 h. : quelques coliques.

12 h. 10: selle liquide.

15 h. 30: selle liquide.

Ici, la première selle a été obtenue 4 heures après l'ingestion et la seconde après 7 heures.

OBSERVATION N° 4

*Extrait fluide alcoolique à 50° (privé d'amertume)
titrant 4 gr. 50 d'oxym. %*

Sujet IV. — M^r M..., 65 kilogs, 46 ans.

9 h. 45: administration de 4 gr. d'extrait fluide.

(Dose d'oxym. ingérée: 0 gr. 18).

14 h. 40: selle liquide.

16 h. 15: selle liquide.

La première selle apparaît donc 5 heures après l'ingestion et la seconde 7 heures après.

OBSERVATION N° 5

*Extrait fluide commercial (Codex 1937)
titrant 2 gr. d'oxym. %*

Sujet V. — M^{me} E..., 70 kilogs., 64 ans.

10 h.: administration de 4 gr. d'extrait fluide.

(Dose d'oxym. ingérée: 0 gr. 08).

12 h. coliques faibles.

21 h.: émission d'une selle.

Il n'y a donc avec l'extrait commercial que l'émission d'une seule selle et 11 heures seulement après l'ingestion du purgatif.

Il ressort de ces différents essais de purgation que l'extrait alcoolique amer a été le plus actif de tous les extraits. L'extrait fluide alcoolique privé d'amertume

TABLEAU V

Formes	Teneur en oxym. %	Action sur l'intestin isolé de lapin			Purgation de l'homme	
		Dose		Temps d'arrêt en minutes	Dose et heure d'administ ^{on}	Selles
		en centicubes	tenue en mg d'oxyméthyl			
Poudre	4.80				3 grs (9 ^h)	1 ^{re} selle : 14 ^h 2 ^e selle : 17 ^h
Extrait fluide aqueux à froid	3.60	0.9	39	4	4 grs (8 ^h 30)	1 ^{re} selle : 14 ^h 30 2 ^e selle : 16 ^h
Extrait fluide aqueux à 50°	3.55	1	40	6		
Extrait fluide alcoolique 14°	3.70	1	42	4		
Extrait fluide alcoolique 30°	4	1	44	4		
Extrait fluide alcoolique 50°	4.55	0.8	37	3	4 grs (8 ^h 30)	1 ^{re} selle : 12 ^h 10 2 ^e selle : 15 ^h 30
Extrait fluide alcoolique 50° magnésie	4.50	1.3	60	5	4 grs (9 ^h 45)	1 ^{re} selle : 14 ^h 40 2 ^e selle : 16 ^h 15
Extrait fluide alcoolique 90° (avant filtration)	3.80	1	37	5		
Extrait fluide alcoolique 90° (après filtration)	3.50	1	33	5		
Extrait commercial (magnésie)	2.05	1.3	27	5	4 grs (10 ^h)	1 ^{re} selle : 21 ^h

a agi plus lentement; il a produit une selle 5 heures seulement après l'ingestion. Puis viennent, par ordre décroissant d'activité: l'extrait fluide aqueux, qui a produit une selle 7 h. 30 après l'ingestion) et l'extrait fluide commercial (qui a provoqué une selle 11 heures après son administration), Or, si nous considérons ces effets purgatifs obtenus, et la teneur en principes anthraquinoniques des doses correspondantes ingérées (tableau n° V) par le patient, nous remarquons qu'il y a correspondance entre la teneur en anthraquinones et l'action purgative des différents extraits; en effet, l'extrait à 50° (amer) qui a été le plus actif est aussi le plus riche en oxyméthylanthraquinones (4,55 %). L'extrait fluide privé d'amertume, d'une action un peu moins rapide, et l'extrait aqueux, encore moins actif, titrent respectivement 4,50 % et 3,60 % d'oxyméthylanthraquinones. Quant à l'extrait commercial (Codex 1937), son activité est nettement inférieure à celle de l'extrait privé d'amertume (Codex 1937) préparé au laboratoire: le temps d'apparition de la première selle a été deux fois plus long (11 heures au lieu de 5 heures); or, sa teneur en oxyméthylanthraquinones n'est que de 2 gr. 05, c'est-à-dire sensiblement la moitié de celle de l'extrait préparé par nos soins. Il y aurait donc, dans ce cas, proportionnalité entre le taux d'oxyméthylanthraquinones et l'activité de la forme extrait fluide. Par contre, il ressort nettement du tableau qu'il n'y a aucune concordance entre l'arrêt des mouvements pendulaires de l'intestin isolé et l'effet purgatif chez l'homme.

Par contre, si nous comparons l'action purgative de ces différents extraits par rapport à celle de la poudre,

il semble que pour une même teneur en oxyméthylanthraquinones la poudre est plus active que la forme extrait fluide. Si, en effet, nous calculons dans chaque cas la dose d'oxyméthylanthraquinones contenue dans la prise administrée au patient, nous voyons que le sujet I ayant ingéré une dose de poudre correspondant à 0 gr. 15 d'oxym. a une selle 5 heures après l'administration; le sujet II ayant ingéré une dose d'extrait aqueux correspondant à 0 gr. 14 d'oxym. (taux voisin du précédent) n'a une selle que 7 heures 30 après l'ingestion. Le sujet IV, enfin, ayant absorbé une dose d'extrait fluide privé d'amertume correspondant à 0 gr. 18 d'oxym. (taux supérieur à celui de la poudre), n'a une selle que 5 heures après l'administration. Il n'y a donc pas, si l'on compare la poudre aux extraits fluides correspondance entre le taux d'oxyméthylanthraquinones et l'action purgative chez l'homme. Ce fait nous a paru intéressant à signaler; il faut reconnaître cependant que la différence d'effet purgatif n'est pas très grande; de plus, il convient de ne pas oublier les différences toujours possibles de sensibilité individuelle des sujets à l'action médicamenteuse d'une drogue déterminée; enfin nos expériences sont en nombre trop limité pour que nous leur donnions une interprétation définitive. Il n'en résulte par moins que ces quelques observations nous montrent d'abord que, pour une même teneur en principes actifs, la *poudre paraît un peu plus active que la forme extrait fluide*; d'autre part, que la *méthode chimique de DAELS, malgré toutes les critiques qui peuvent lui être adressées, donne pour la forme extrait fluide chez le Cascara une idée assez exacte de l'activité physiologique*. Nous confirmons donc, par des méthodes

différentes et sur le Cascara les résultats auxquels étaient arrivés CASPARIS et TIEFENAU, dans leurs travaux sur la rhubarbe.

Enfin, il y a peu de concordance entre l'action des préparations de Cascara sur les mouvements de l'intestin isolé et leur action purgative.

Dans ces conditions, les conclusions que nous avons formulées sur la valeur respective des procédés d'épuisement du Cascara après le dosage chimique des formes obtenues reste valable une fois expérimentée leur activité physiologique.

TROISIÈME PARTIE

**Contribution à l'étude du mécanisme
d'action des préparations de Cascara**

La troisième partie de notre travail est consacrée à une brève étude pharmacodynamique des préparations du Cascara.

TSCHEZLOW (1896), ayant mis en évidence, d'une façon d'ailleurs assez vague, les effets du Cascara sur la circulation, nous avons cru intéressant de reprendre cette étude avec les techniques actuelles de la pharmacodynamie.

Enfin, nous avons noté accessoirement les modifications subies sous l'effet de l'injection par la respiration.

ACTION SUR LA CIRCULATION

Nous étudierons l'influence du Cascara sur le cœur *in situ*, la pression carotidienne.

Mesure des mouvements auriculaires et ventriculaires du cœur in situ

On opère sur un chien chloralosé à 0 gr. 12 par kilog. et soumis à la respiration artificielle.

Dans ce but, on dénude la trachée et on pratique une

ouverture en V. On introduit la canule trachéale dans la direction du poumon et on la lie avec un fil.

On relie alors cette canule à l'appareil de respiration artificielle, qui est réglé de façon à ce que l'animal reçoive environ 180 cm³ d'air par kilogramme et par minute.

Voici ensuite la technique proprement dite de l'enregistrement des mouvements du cœur *in situ*: Après avoir rasé la région médiane du thorax, on pratique une incision sur la peau, l'aponévrose et les fibres musculaires. Cette incision s'étend de la fourchette sternale jusqu'à l'appendice xyphoïde. On sectionne le sternum en son milieu. le cœur apparaît enveloppé du péricarde. Ce dernier, fendu longitudinalement jusqu'à la base du cœur, est fixé aux lèvres de l'incision, le cœur se trouve alors soulevé sur ce que l'on a coutume de nommer le *lit péricardique* ou le *berceau du cœur*. Les mouvements des poumons ne viennent pas ainsi influencer ses propres mouvements.

L'oreillette, pincée entre les mâchoires d'une serre fine, est reliée à un tambour manipulateur. Le ventricule droit, de préférence, est lui aussi relié à un appareil manipulateur grâce à un petit crochet pénétrant dans la masse musculaire.

Ces tambours manipulateurs sont reliés eux-mêmes à deux tambours inscripteurs par des tubes de caoutchouc à soupape. Les mouvements de l'oreillette et du ventricule sont inscrits sur le même cylindre que les variations de la pression carotidienne.

La pression carotidienne

La méthode utilisée est la méthode classique; nous en rappelons la technique qui est la suivante: la région trachéale ayant été rasée, on effectue sur la peau, à l'aide d'un bistouri, le long de la trachée et en suivant le larynx, une fente médiane de huit à dix centimètres. On sépare avec les doigts les muscles sterno-mastoïdiens, hyoïdiens et thyroïdiens, et on les rejette sur le côté de la fente. Au-dessous et assez profondément on remarque un paquet vasculo-nerveux qui roule entre les doigts; il est constitué par un gros cordon nerveux blanc: le vago-sympathique; par une petite veine bleuâtre, la veine jugulaire interne, et, enfin, par la carotide. On pince le bout cardiaque de cette dernière et on pratique alors entre les deux ligatures une incision en V, par laquelle on introduira dans la direction du cœur une canule de JOLYET, de calibre convenable, munie de son mandrin. Cette canule sera liée très solidement à la carotide.

Le manomètre est fixé parallèlement à l'axe du cylindre inscripteur, de telle sorte que la pointe du style enregistreur vienne s'appliquer tangentiellement à la surface de ce cylindre sans frottement exagéré.

On purge d'air le manomètre et on fait monter le mercure dans la branche reliée au style, à une hauteur de 12 à 15 cm. On maintient cette pression; puis, à l'aide du liquide manométrique, on purge d'air le tube de caoutchouc qui sera relié à la canule carotidienne dont

on enlèvera le mandrin et que l'on remplira de liquide.

Pour mesurer la pression carotidienne, on met le manomètre en relation avec la carotide dont on a enlevé la pince. On note les différences de pression du mercure dans le manomètre grâce au style inscripteur. On a, au préalable, inscrit sur le graphique la ligne du zéro dans les deux branches.

EXPÉRIMENTATION

Le produit à injecter devant être aussi concentré que possible en principes actifs, nous avons utilisé pour notre expérimentation la forme extrait fluide.

Nous avons expérimenté les extraits fluides aqueux, préparés par nos soins et suivant le procédé indiqué dans la première partie de notre travail, les extraits fluides alcooliques préparés avec de l'alcool à 50° : les uns amers (Codex 1908), les autres privés d'amertume (Codex 1937). Enfin, pour nous rendre compte si les résultats obtenus étaient dus uniquement à la présence d'oxyméthylanthraquinones, nous avons effectué une troisième expérience avec une solution de frangula émodine de titre connu.

Nous avons toujours injecté à l'animal 1 gr. d'extrait fluide par kilogr. et les expériences ont été répétées sur deux ou trois sujets ; il arrive, en effet, qu'un même extrait fluide donne des résultats légèrement différents, suivant le chien sur lequel on l'expérimente.

1° *Action des extraits aqueux (titrant 3 gr. 60 % d'oxym.)*. — On constate (graphique XI), à la suite de

l'injection intraveineuse, une diminution brusque et durable de l'amplitude des mouvements de l'oreillette; leur fréquence se ralentit pendant quelques minutes, puis s'accélère quelques instants pour s'arrêter définitivement.

Graphique XI



Chien de 14 kgs chloralisé (0 gr. 10 pK)

1^{re} ligne: Mouvements de l'oreillette;

2^e ligne: Mouvements du ventricule;

3^e ligne: Pression carotidienne;

4^e ligne: Temps: 30 secondes. Zéro manométrique.

Injection intra-saphène de 1 cm³ pK d'extrait fluide, aqueux
(3 gr 60 % d'oxym.T.)

Pendant ce temps, les mouvements du ventricule voient leur amplitude diminuer plus lentement; on observe, là encore, une phase de bradycardie suivie d'une légère reprise et enfin un arrêt progressif du mouvement.

Il semblerait donc, d'après l'étude de ce graphique, que l'oreillette soit nettement plus sensible que le ventricule à l'action du médicament.

Or, en réalité, voici ce que l'on observe: sous l'effet de l'injection d'extrait fluide de Cascara, le cœur se dilate largement; mais, par suite d'un léger mouvement de bascule de cet organe, le ventricule s'abaisse, tandis que l'oreillette reste soulevée, et le résultat pratique, c'est que les mouvements du ventricule continuent à être enregistrés, tandis que ceux de l'oreillette ne sont plus que très mal transmis au tambour inscripteur. Il y a donc en réalité synergie à peu près absolue entre le ralentissement et la diminution de l'amplitude des mouvements de l'oreillette et ceux du ventricule.

Quant à la pression carotidienne, on observe une chute relativement lente qui se poursuivra jusqu'à la mort.

Des expériences, effectuées avec l'extrait fluide aqueux, préparé à la température de 50°, montrent des phénomènes identiques, bien que d'une façon générale un peu plus lents à se produire.

2° *Action des extraits fluides alcooliques*

a) Extraits fluides non privés d'amertume: en gros, les phénomènes observés sont les mêmes que précédemment.

C'est ainsi qu'avec l'extrait alcoolique préparé avec l'alcool à 50° (Codex 1908), titrant 4 gr. 55 d'oxym. totaux %, graphique XII, nous constatons un ralentisse-

Graphique XII



Chien de 16 kgs. Chloralisé (0 gr. 12 pK)

- 1^{re} ligne: Mouvements de l'Oreillette;
- 2^e ligne: Mouvements du ventricule;
- 3^e ligne Pression carotidienne;
- 4^e ligne: Temps: 30 secondes. Zéro manométrique.

Injection intra-saphène de 1 cm³ pK d'extrait fluide Cascara, alcool à 50°, préparé à froid (Codex 1908) (4 gr. 55 % d'oxym. T)

ment de l'amplitude et de la fréquence des mouvements de l'oreillette, un arrêt progressif des mouvements du ventricule, avec phase bradycardique, reprise des mouvements et enfin arrêt.

Par contre, la pression carotidienne, après une faible hausse passagère, subit une chute brusque qui est en rapport avec les deux phénomènes précédents; cette chute brutale de la pression carotidienne n'est pas sans analogie avec celle observée lors d'une injection intraveineuse d'histamine.

L'arrêt des mouvements est donc ici plus brutal que lors de l'injection de la même dose d'extrait aqueux, et cet extrait paraît donc un peu plus toxique que le précédent.

Ces expériences, effectuées avec l'extrait fluide alcoolique à 50°, préparé à chaud à la température de 50° et avec l'extrait fluide alcoolique, préparé à chaud à la température de 35°, nous ont montré que ces extraits réagissaient d'une façon identique au précédent, et avec la même intensité.

Nous avons, d'autre part, effectué une autre expérience en faisant la section des pneumogastriques, de façon à éviter les influences d'origine centrale.

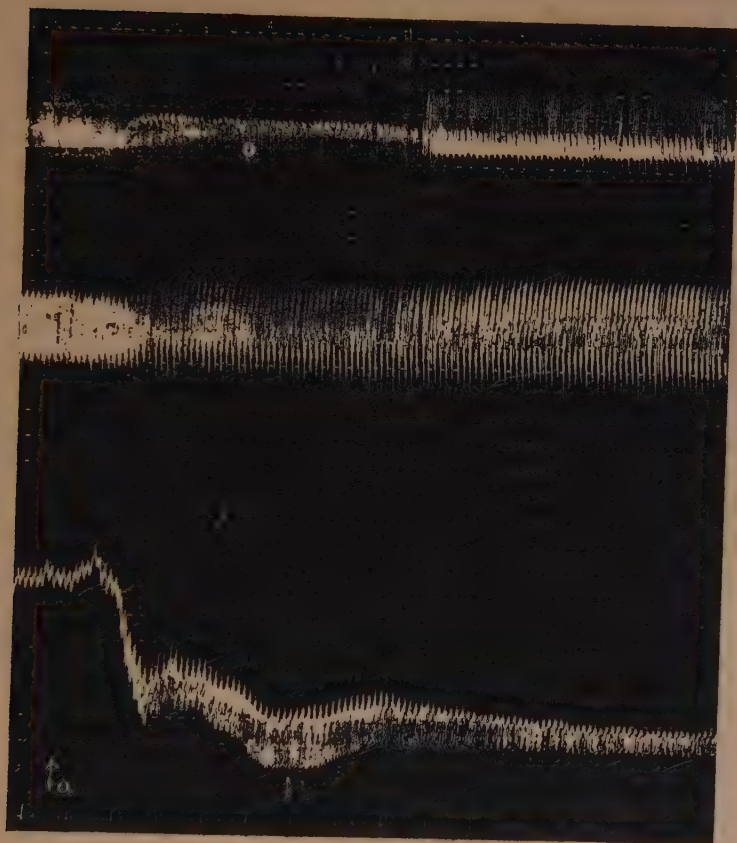
L'extrait utilisé a été l'extrait préparé à froid, les phénomènes observés sont identiques aux précédents; cependant, on doit noter un très léger ralentissement dans l'arrêt des mouvements du ventricule et de l'oreillette.

b) Extrait fluide privé d'amertume (Codex sup. 1925).

— Avec l'extrait alcoolique à 50° privé d'amertume.

titrant 4 gr. 50 % d'oxym. totaux), nous n'avons pas obtenu la mort de l'animal (graphique XIII). Les phénomènes enregistrés rappellent d'assez loin ceux décrits

Graphique XIII



Chien de 15 kg . Chloralosé (0 gr. 12 pK)

- 1^{re} ligne: Mouvements de l'Oreille;
- 2^e ligne: Mouvements du ventricule;
- 3^e ligne: Pression carotidienne;
- 4^e ligne: Temps: 30 secondes. Zéro manométrique.

Injection intra-saphène de 1 cm³ pK d'extrait fluide alcoolique à 50°, privé d'amertume (Codex sup. 1925). (4 gr 50 p. d'oxym, T.)

précédemment. En effet, si on observe une diminution passagère de l'amplitude des mouvements de l'oreillette, ceux du ventricule deviennent légèrement plus lents, mais voient leur amplitude augmenter très nettement. Quant à la pression carotidienne, après une chute brusque, toujours précédée d'une légère hausse passagère, elle voit l'amplitude de ses battements augmenter considérablement puis se stabiliser. Par la suite, une heure après l'injection, elle avait retrouvé sa valeur normale, de même que l'oreillette et le ventricule avaient repris leurs rythmes normaux.

L'action toxique de cet extrait sur le cœur est donc nettement plus faible que dans les exemples précédents, et cependant sa teneur en oxyméthylanthraquinones est pratiquement la même que celle de l'extrait non privé d'amertume par la magnésie. Nous nous sommes alors demandé si l'action que nous venons de décrire des extraits fluides de Cascara sur le cœur et la pression carotidienne étaient bien due aux dérivés anthraquinoniques, et, dans ce but, nous nous sommes proposé d'étudier l'action de la frangula émodine dans les mêmes conditions.

La difficulté de cette expérience résultait en la faible solubilité de la frangula émodine dans l'eau et dans l'alcool faible.

Nous avons alors cherché quel était le pH minimum pour lequel il nous était possible d'obtenir une solution aqueuse, et c'est ainsi que nous avons été amené à expérimenter une solution sodique à $pH = 9,9$ de frangula émodine.

3° Action d'une solution sodique de frangula émodine

Nous avons préparé à un pH 9,9 (détermination colorimétrique) une solution sodique de frangula émodine

à 3 gr. 60 %. Cette solution avait ainsi la même teneur en oxyméthylanthraquinones que les extraits fluides aqueux déjà étudiés. Là, encore, la dose injectée fut de 1 gr. par kilogr. d'animal.

Dans ces conditions (graphique XIV), on observe toujours une diminution brutale de l'amplitude des mouvements de l'oreillette, avec reprise passagère, puis, finalement, ralentissement et arrêt; mais ici le phénomène est beaucoup plus lent à se produire. Pendant ce temps, le ventricule voit ses mouvements ralentir légèrement leur fréquence, l'amplitude diminuer pendant quelques instants, augmenter corrélativement à une élévation de la pression carotidienne dont nous parlerons dans un instant, puis les mouvements se régularisent et ce n'est que douze minutes environ après l'injection que les mouvements du ventricule diminuent d'amplitude, se ralentissent et, finalement, s'arrêtent. La pression carotidienne, après une chute passagère, remonte, comme s'il y avait eu décharge d'adrénaline, et la pression diminue ensuite lentement, mais progressivement, jusqu'au zéro manométrique.

Le pH de la solution étant assez élevé, nous avons voulu constater si ce dernier n'intervenait pas dans l'action de cette solution d'émodine. Nous avons donc recherché l'action d'une solution sodique de pH: 9,9.

Nous n'avons obtenu qu'un ralentissement passager des pulsations carotidiennes. Les mouvements de l'oreillette et du ventricule n'ont subi aucune modification.

Les phénomènes observés lors de l'étude de la solution de frangula émodine sont donc bien dus à l'action de cette substance. Ainsi, là encore, nous observons une



Chien de 15 kgs. Chloralosé (0 gr. 12 pK)

2^e ligne: Mouvements du ventricule;

1^{re} ligne: Mouvements de l'Oreillette;

3^e ligne: Pression carotidienne;

4^e ligne: Temps: 30 secondes. Zéro manométrique.

Injection intra-saphène de 0 cm3 036 pK de frangula emodine en solution sodique de pH: 9.9.

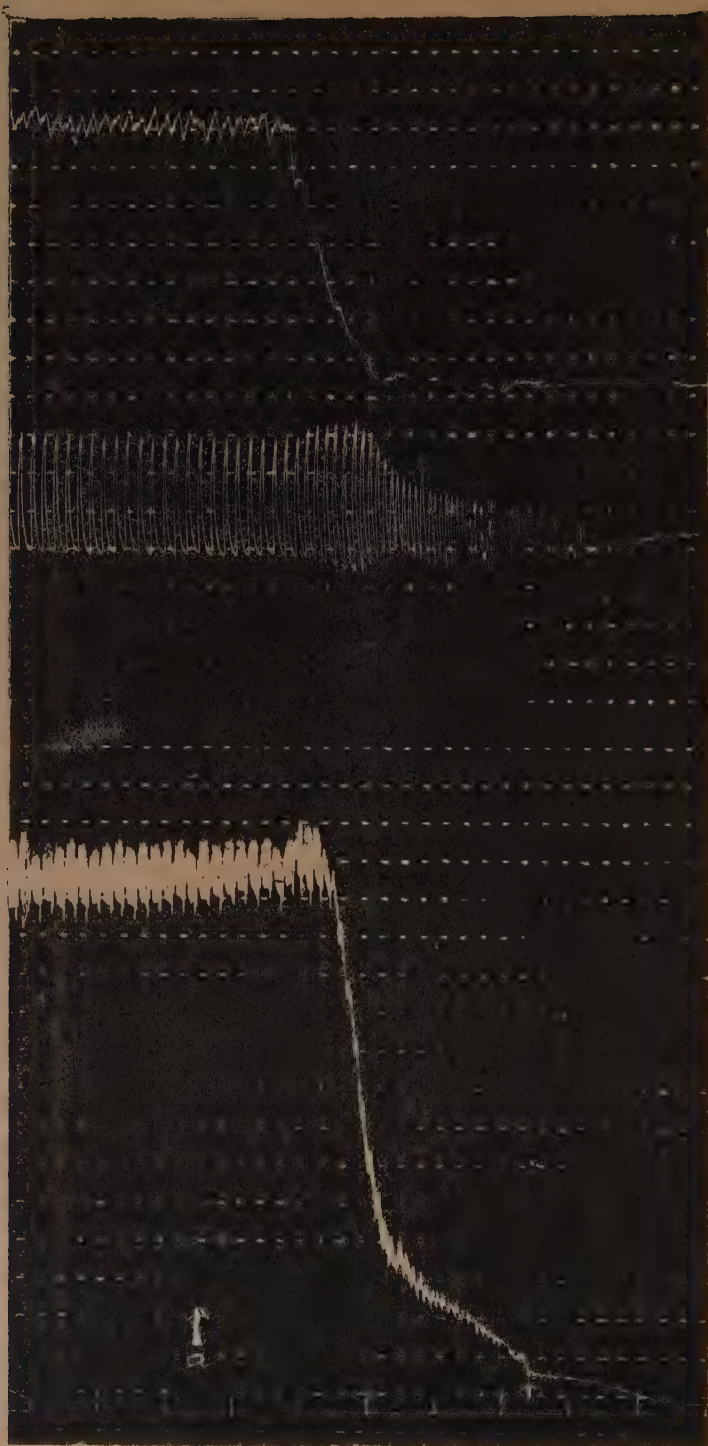
chute de pression et un arrêt du cœur, mais le phénomène est plus lent à se produire, pour une même dose, qu'avec l'extrait fluide aqueux. Il convient de souligner que dans l'extrait, les oxyméthylanthraquinones existent non seulement à l'état libre, mais aussi à l'état combiné, et qu'enfin, à leurs côtés, figurent de nombreux autres produits. En faveur de cette interprétation, nous pouvons signaler que les trois extraits alcooliques amers à 50°, préparés à des températures différentes mais également riches en principes anthraquinoniques (4 gr. 5 % d'oxym.), donnent des résultats identiques. D'autre part, ils sont plus toxiques que les extraits fluides aqueux qui ne titre que 3 gr. 60 et 3 gr. 50 % d'oxym. Seul, le cas de l'extrait fluide alcoolique à 50°, privé d'amertume, reste inexplicable pour l'instant; cet extrait est, en effet, bien moins toxique que les autres et il a cependant un taux d'oxyméthylanthraquinones supérieur à celui des deux extraits fluides aqueux et à peu près égal à celui des extraits fluides alcooliques. Nous avons, de plus, vérifié, au passage, que la section des vagues ne modifie pas l'allure des phénomènes: l'action observée paraît donc s'exercer directement sur la fibre myocardique.

*
**

Cette étude de l'action des extraits fluides de Cascara sur les mouvements du cœur et sur la pression carotidienne a été complétée par celle de l'action d'un extrait fluide alcoolique (alcool à 50°) sur la *circulation rénale* et la respiration.

Nous avons utilisé les techniques habituelles pour ce genre d'inscription.

Graphique XV



Chien de 22 kgs. Chénobios (3 gr. 12 p₁₀₀)

1^{re} ligne: Oncographie;

2^e ligne: Respiration;

3^e ligne: Pression carotidienne;

4^e ligne: Temps: 30 secondes. Zéro manométrique.

Injection de 0 cm3 50 p₁₀₀ d'extraît fluide de Cascara, alcool. 50°
(4 gr. 55 % d'oxym. T.).

Les variations du volume du rein ont été enregistrées en enfermant cet organe dans un oncographe constitué par deux tambours munis d'une membrane de caoutchouc et reliés à un appareil enregistreur.

On note (graphique XV) une chute de la circulation rénale, qui correspond à la chute de la pression carotidienne. Cette observation confirme donc les observations précédentes et permet de songer à un phénomène de vasodilatation généralisée.

Quant au rythme respiratoire, il a été enregistré en adaptant sur le thorax de l'animal un appareil constitué par deux tambours recouverts chacun d'une membrane de caoutchouc et reliés par l'intermédiaire d'un tube en Y à un tambour inscripteur.

Nous observons, phénomène déjà signalé, une accélération des mouvements en rapport, selon toute vraisemblance, avec la chute de pression. Le phénomène est encore beaucoup plus facile à observer lorsqu'on opère à des doses plus faibles. Puis, rapidement, du moins à la dose de 1 gr. par kilog. d'animal, les mouvements respiratoires diminuent et s'arrêtent.

En résumé, l'extrait fluide de Cascara, quel que soit le solvant, exerce sur l'organisme, à doses élevées, des effets toxiques sur la circulation et la respiration. Il y a chute de la pression carotidienne en même temps que chute de la pression rénale, arrêts progressifs des mouvements du cœur et de la respiration. Mais avec l'extrait alcoolique à 50°, privé d'amertume, les phénomènes observés diffèrent et la toxicité est nettement plus faible.

Résumé et Conclusions

La première partie de ce travail est consacrée à un rappel historique de nos connaissances sur l'écorce de *Rhamnus Purshiana* D. C. et sur les formes galéniques de cette drogue inscrite dans les pharmacopées des différents pays.

Cet examen nous a permis de constater la diversité des formes utilisées et, pour une même forme, le désaccord sur le solvant et la nature du procédé d'extraction qu'il convient d'utiliser : décoction aqueuse par la pharmacopée anglaise (1885), macération aqueuse par la pharmacopée italienne (1908), lixiviation alcoolique (Codex français, Codex suisse), amertume enlevée par la magnésie (Codex français), etc...

Dans ces conditions, une étude critique des procédés d'extraction et de la valeur comparée des divers solvants, nous a paru nécessaire; cette étude fait l'objet de la deuxième partie de notre travail.

Mais, pour mener à bien ces recherches, il nous fallait tout d'abord choisir une méthode de dosage chimique et une méthode de dosage physiologique.

A l'expérience, la méthode colorimétrique de MAURIN s'est montrée défectueuse par suite de la présence d'impuretés colorées. Le problème réside alors à comparer

une solution hétérochrome à une solution alcaline monochrome de frangula émodine, ce qui est pratiquement à peu près insoluble; ni l'emploi du colorimètre, ni celui de l'analyscomètre, ne nous ont permis d'obtenir des résultats constants; aussi notre choix s'est-il porté sur la méthode pondérale de DAELS, malgré les imperfections déjà signalées, après d'autres auteurs, par Mlle VIGO (1942).

Quant à la méthode physiologique, l'action sur l'intestin *in situ*, s'est révélée, dans nos conditions expérimentales, passagère, de faible intensité et souvent inconstante; ces résultats confirment d'ailleurs ceux obtenus par Mlle VIGO avec l'extrait fluide de Bourdaine.

Une série d'essais préliminaires nous ayant montré qu'avec les préparations de Cascara, comme d'ailleurs avec celles de Bourdaine, de fortes doses paralysaient les mouvements pendulaires de *l'intestin isolé*, nous nous sommes cru autorisée à essayer cette technique comme moyen de dosage physiologique des préparations obtenues.

Voici les résultats auxquels nous ont conduit nos recherches :

Si l'on ne tient compte que des dosages chimiques avec l'eau comme solvant, la lixiviation paraît être le meilleur mode d'épuisement, puis viennent, par ordre décroissant : la décoction d'une heure, la digestion à 90°, la décoction d'un quart d'heure, l'infusion, la digestion à 80° et la macération.

Si l'on compare ensuite les quantités d'oxyméthylanthraquinones extraites avec, d'une part, l'eau comme solvant et, d'autre part, l'alcool à différents titres, c'est

l'alcool à 50° qui permet d'obtenir le meilleur taux d'extraction. Les préparations alcooliques présentent, d'autre part, l'avantage de donner des produits de meilleure conservation que les formes aqueuses.

Nos expériences nous ont encore montré que la lixiviation à chaud, aux températures de 35° et de 50°, permet une extraction plus rapide que l'opération à froid. Le résultat confirme ce qui a été déjà observé au laboratoire de pharmacie galénique, à propos de la teinture d'Aconit et de la teinture d'Ipéca.

Les expériences physiologiques ne nous ont pas révélé de relations entre le dosage chimique par la méthode de DAELS, des extraits fluides étudiés et l'arrêt des mouvements pendulaires de l'intestin isolé de lapin. Par contre, une concordance assez nette semble bien exister entre le résultat du dosage chimique et l'effet purgatif chez l'homme.

Dans ces conditions, la méthode de l'intestin isolé ne saurait être retenue comme témoin de l'activité physiologique des préparations de Cascara; par contre, la méthode pondérale de DAELS, malgré les critiques qui lui ont été adressées par plusieurs auteurs, semble bien donner une idée assez exacte de l'action physiologique de ces mêmes préparations.

La troisième partie de notre travail a été consacrée à l'étude de l'action nocive des préparations de Cascara sur l'appareil circulatoire.

Les effets observés se traduisent chez le chien, après administration par voie intraveineuse, par une chute de la pression carotidienne et de la pression rénale, une diminution de l'amplitude et de la fréquence des mouvements de l'oreillette et du ventricule, ces phénomènes

pouvant entraîner rapidement la mort de l'animal lorsque la dose est suffisante. L'action du médicament semble porter directement sur la fibre myocardique, la section des vagues ne modifiant ni l'allure, ni l'intensité du phénomène. Les mêmes effets sont observés avec simplement un retard dans l'action pour une dose suffisante de frangula-émordine.

Toutefois, il nous paraît important de souligner que l'extrait fluide privé d'amertume par la magnésie; le seul extrait désormais officiel, s'est révélé nettement moins toxique que l'extrait ordinaire; cependant, cet extrait privé d'amertume est aussi riche en principes anthraquinoniques et à peu près aussi efficace chez l'homme.

Ainsi donc, il ressort de notre travail que le choix de la Commission du Codex de 1925, sur l'extrait fluide Cascara privé d'amertume, est particulièrement heureux. Non seulement le traitement par la magnésie facilite l'absorption par le malade, tout en ne modifiant que très peu la teneur en principes actifs, ce qui avait déjà été indiqué, mais encore l'action purgative reste sensiblement la même et surtout nos recherches pharmacodynamiques montrent que l'effet dépressif sur le cœur est bien moindre qu'avec l'extrait ordinaire ayant conservé son amertume.

Bibliographie

1. ASTRUC (A.) (1910). — La lixiviation à chaud. Appareil. *Journal Pharm. et Chimie* (7), t. 1, p. 49. *Bull. Sc. Pharm.*, 17, p. 246.
2. ASTRUC (A.) (1920). — *Traité de pharmacie galénique*. Maloine, éd., Paris, 1^{re} éd., 1920. — 3^e éd., 1935.
3. ASTRUC (A.) et CAPILLÉRY (E.) (1909). — Sur la préparation des extraits aqueux du Codex 1908. *Bull. Pharm. Sud-Est*, 14, p. 453.
4. ASTRUC (A.), GIROUX et Mlle BARRAU (1940). — Recherches biologiques sur la teinture d'Ipéca. *Journ. Pharm. et Chimie* (9), t. 1, p. 185.
ASTRUC (A.), GIROUX (J.) et BARTHE (A.) (1939). — Modification de l'appareil Astruc pour la lixiviation à chaud. *Journ. Pharm. et Chimie* (8), t. 29, p. 145.
- ASTRUC (A.), GIROUX et Mlle BÉRANGER (1938). — Quelques observations sur la teinture d'Aconit du Codex 1937. *Journ. Pharm. et Chim.* (8), t. 28, p. 273.
5. AWENG (E.) (1899). — Principes actifs de l'écorce de Bourdaine, de l'écorce de Cascara et de la racine de Rhubarbe. *Apoth. Zeit.*, p. 747. *Bull. Pharm. Sud-Est* (1900), t. 5, p. 94.

- (1901). — Ecorces de Bourdaine et de Cascara Sagrada et de Rhubarbe; isolement de leurs principes actifs. *Apoth. Zeit.* (1901), p. 257. *Bull. Pharm. Sud-Est* (1901), t. 6, p. 390.
6. BARRAU (Mlle S.) (1940). — Contribution expérimentale à l'étude de la teinture d'Ipéca. *Th. Doct. Pharm.*, Montpellier.
7. BÉRANGER (Mlle J.) (1939). — Contribution à l'étude de la lixiviation et application à la teinture d'Aconit. *Th. Doct. Pharm.*, Montpellier.
8. BECK (H.-M.) (1890). — *Chem. and Drugg.* 24 mai.
9. BECKETT (1889). — *Pharm. Exerc.* Avril, p. 32.
10. BASTEDO (1932). — *Materia Medica. Pharmacology and Therapeutics.*
11. BRANDEGEE (1891). — *Pharm. Record.*, 19 février, p. 71-72.
12. BRANDYLE (1891). — *Pharm. Record et Pharm. Journal*, 3^e série, xvi, p. 881.
13. BRIDEL et CHARRAUX (1926). — La composition de l'écorce de Bourdaine. Etat actuel de la question. *Bull. Soc. Chim. Biol.*, t. 8, p. 635.
— (1931). — *Union Pharm.*, p. 103. *Bull. Soc. Chim.*, 13, p. 11.
14. BRIDGET ROSE CLINTON (1901). — *Pharm. Journ.*, p. 150. *Bull. du Sud-Est*, p. 545.
15. BUCHNER (1865). — Sur une nouvelle matière colorante jaune de l'écorce de Bourdaine. *Bull. der K. Bayer Akad. des Wissenschaft.*
16. BUNDY (1878). — *New. Preparations.* Janvier 1878.
17. CABANNES (1896). — Etude de quelques espèces du genre *Rhamnus*. *Th. Doct. Pharm.*, Montpellier.

18. CAPILLÉRY (1910). — Quelques résultats obtenus avec le lixiviateur Astruc à eau chaude. *Journ. Pharm. et Chim.* (7), t. 1, p. 54. *Bull. Sc. Pharm.*, 17, p. 246.
— (1910). — Etude comparée des divers procédés de solution extractive par l'eau. *Th. Doct. Pharm.*, Montpellier.
19. CASPARIS et GOLDLIN VON TIEFENAU (1923). — *Apotheker Zeitung*, 13 septembre, p. 489.
20. CLARK (R.-H.) et GIBBIE (K.-B.) (1924). — *Am. Journ. Pharm.*, 1924, p. 400. *Bull. Sc. Pharm.*, t. 31, p. 657.
21. CHISTONI (1914). — *Arch. Farm.*, 17, p. 97.
22. COULOUMA (1894). — Des Rhamnées utilisées en Pharmacie. *Th. Doct. Pharm.*, Montpellier.
23. DAELS. — Contribution à l'étude des glucosides dérivés des oxyméthylanthraquinones; une méthode permettant leur détermination quantitative. *Journ. Pharm. et Chimie*, 7° s. VIII, p. 216.
— (1914). — *Bull. Ph. du Sud-Est*, p. 305, y. 19.
— (1919). — *Bull. Acad. Roy. Méd. Belg.*, 29, p. 779.
— (1920). — *Bull. Acad. Roy. Méd. Belg.*, 30, 2, p. 129.
24. DAVIDSON (1922). — The Cascara Tree in British Columbia. *Forestry Branch Circular* n° 13.
25. DAY (1924). — *National Druggist St-Louis*, LIV, n° 5, p. 230.
26. DOHME et ENGELHART (1898). — *Pharm. Journ.* (4), p. 49. *Journ. Pharm. et Chim.*, t. 8, p. 405.
27. ECCLES (1888-89). — *Drugg Cir. March*.
— (1889). *Proc. Pharm. Assoc.*, p. 262.

28. FENN (1888). — Nouveaux remèdes, p. 517. *Therap. Gazet.*, août.
29. FLURY (1912). — *Ber. Klin. Woch.*, 49, août.
30. FRITZCHE (1923). — *Chem. Zeit. Goethen.*, t. 46, n^{os} 127-129, p. 323. *Bull. Sc. Pharm.*, t. 30, p. 252.
31. FUGE (M.-H.-D.) (1888). — *Pharm. Journ.*, 3^e série, XIX, 737.
32. GAUTRELET (J.) (1932). — *Eléments de technique physiologique*. Masson et Cie, éd., Paris, p. 279.
33. GAY (F.) (1897). — La percolation. *Bull. Pharm. Sud-Est*, p. 108.
34. GRAAF (1932). — *Pharm. Wechblad.*, 69, n^o 27, p. 753-758. *Chimie et Industrie*, 29, n^o 1, janvier 1933, p. 134. *Journ. Pharm. et Chim.*, 1933, 8^e s., XVIII, p. 355.
35. GORIS (A.) et LIOT (A.) (1939). — *Pharmacie galénique*. Masson et Cie, éd., Paris.
36. GOODWIN (1888). — *The Chem. and Drugg.* Octobre 1888, p. 517.
37. GOTTLIEB et MEYER (1926). — *Experimental Pharmacology* Eng. tr.
38. GREEN (1936). — *Journ. Am. Pharm. Ass.*, t. 25, p. 107.
39. GREENISH. — *In Mat. Méd. Planchon, Bretin et Manceau*. Maloine, éd., Paris.
40. GRUBER, BRYAN et RICHARDSON (1931). — *Proc. Soc. Exp. Biol. et Méd.*, 28 5, 470.
41. HAGEM. — *Manquat. Therapeutique*, 7^e éd., 3, p. 204.
42. HAMPTON HOCH (1933). — Notes of Cascaraa Preliminary Report. *Am. Journ. Pharm.*, n^o 2, p. 64.

43. HEGI (G.) (1926). — *Illustrierte Flora von Mittel Europa*. Lehmann. Verlag. München.
44. HINDMANN (E.) et JONHSON (C.-N.) (1914). — Historique, récolte et composition chimique de l'écorce dite Cascara Sagrada. *Amerc. Journ. of Pharm.*, LXXXVI, p. 387. *Journ. Pharm. et Chim.* (1915), t. 11, p. 130.
45. HOOPER et JOWET (1905). — *Journ. of the Chem. Soc.* t. 88, p. 192. — *Journ. de Pharm. et de Chimie*, t. XXI, p. 552.
46. JARDINE (1891). — *British Pharm. Confer.*, août 1891.
47. JOWET (1904). — *Proced. Am. Ass.*, p. 288.
— (1905). — *Bull. Sc. Pharm.*, t. 12, p. 57-58.
— (1924). — Chimical examination of Cascara bark. *Proced. of the Amer. Pharm. Ass.*, p. 288.
48. KNOFF (1906). — *Apoth Zeit.*, 1906, p. 941. *Bull. Sc. Pharm.* t. 14, p. 524.
49. LANCHON (1938). — Etude comparative de quelques formes galéniques de la pharmacopée des Etats-Unis et Française. *Th. Doc. Pharm.*, Strasbourg.
50. LEPRINCE (1892). — *Acad. des Sciences*.
51. LÉVY (Mlle J.) (1930). — Essai de dosages biologiques des substances médicamenteuse. Masson, éd., Paris.
52. LIMOUSIN (1885). — *Journal de Pharm. et Chimie*, 15 janvier.
53. MAGNUS (1909). — *Ther. Monatsch.*, 23, p. 654.
54. MAURIN (1922). — *Bull. Sc. Pharm.*, 29, p. 175. — *Journ. Pharm. et Chim.*, xxv, p. 349.

55. MEIER et LEROY-WEBER (1888). — *Am. Journ. Pharm.*, 1888, p. 87-95.
55. MEISSNER (1916). — *Biochem. Zts*, 73, p. 236. *Physiol. Abst.* I, p. 257.
57. MÖLLER (1882). — *Pharm. Central.*, n° 28.
58. MORRISON (1931). — *Journ. Am. Pharm. Ass.*, déc. 1931, p. 1276.
59. MOSS (Jh) (1891). — *Pharm. Journ. Trans.*, 26 sept. 1891.
— *Bristh Pharm. Confer.*, août 1891.
60. NELSON (1904). — *Proc. Amer. Pharm. Ass.*
61. PHIPSON (1892). — *Acad. des Sciences*, cxv, p. 474.
62. PLANÈS (1908). — *Bull. Sc. Pharm.*, t. 15, pp. 520-521.
63. PRESCOTT (1879). — *Year book of Pharmacy*, p. 173.
64. PLANCHON (L.) (1896). — *Bull. Pharm. Sud-Est*, I, p. 292.
65. — (1896). — Précis de matière médicale, revu et mis à jour par Bretin (1928), p. 732, t. I. Maloine, édit., Paris.
66. PLANCHON, BRETIN et MANCEAU. — Précis de matière médicale. Maloine, éd., Paris.
67. PENSCHUCK (1909). — *L'Union Pharm. des Flandres*, fév. 1909. *Journ. de Pharm. et de Chim.*, t. 29, p. 533.
— (1915). — *The Pharm Journal*, p. 132. — *Journ. de Pharm. et Chim.*, t. 12, p. 135.
68. PEACOCK (I. and B.) (1926). — *Am. Journ. of Pharm.* Juillet 1926, p. 395.
— (1927). — *Bull. Sc. Pharm.*, t. 34, p. 527.
69. PERROT (1901). — *Journ. Pharm. et de Chim.* (6), XIII, p. 161. *Bull. Sc. Pharm.*, t. IV, p. 22.

70. ROMANS (1912). — *Arch. ital. de Biologie. Nouveaux remèdes*, xxx, p. 441.
71. RUSBY (1890). — *Cascara Sagrada and its allies. Amer. Pharm. Ass.*, p. 203.
72. SCHWABE (1888). — *Arch. d. Pharm.*, p. 591.
73. STARKER (T.-J.). (1931). — *Cascara Amer. Journ. of Pharm*, février 1931, 73; mars 1931, 147.
74. STEPHENS (J.-C.) (1892). — *Med. Age. — Pharm. Zeitung.*, janvier 1893.
75. SCHÖENLAUB (1896). — *Pharm. Zeitung.*, n° 29, p. 247.
76. SOLIS-COHEN et GITHENS (1928). — *Pharm. Therapeutics*.
77. TAINES (1890). — *Therap. Gaz.*, juillet 1890, p. 451-452.
78. TSCHIRCH (A.) (1935). — *Handbuch der Pharmakognosie. Zweite Abteilung*, Leipzig.
79. TSCHIRCH et POOL (1908). — *Arch. Pharm.*, p. 315. — *Bull. Sc. Pharm.* (1909), t. 16, p. 183.
80. TSCHÉLOW (1896). — *Nouveaux remèdes*, t. II, p. 380.
81. URBAN (1897). — *Bull. Pharm. Sud-Est*, t. II, p. 127.
82. VIGO (Mlle J.) (sous presse). — *Th. Doct. Pharm.*, Montpellier.
83. WARIN (1901). — *Étude comparative sur la préparation de quelques extraits fluides. Th. Doct. Pharm.*, Paris.
— (1905). — *Journ. Pharm. Chim.*, t. 21, p. 523; *ibid.*, t. 22, p. 12.
84. WARREN (1924). — *Journ. Amer. Pharm. Ass.*, p. 254. — *Am. Journ. of Pharm.* (1926), n° 7, p. 395.
85. WALTHER (1910). — *Muench Med. Woch.*, 57, p. 1812.
86. WENZELL. — *Pharm. Rundsh.*, 4-9.

87. WHITE et ROBINSON (1902). — Sur les préparations insipides du Cascara. *Pharm. Journ.*, t. xv, p. 140. — *Bull. Sc. Pharm.* (1902), t. vi, p. 86.
88. YERMSTAD (1933). — *Journ. de Pharm et Chim.*, t. 17, p. 76. — *Bull. des Sc. Pharm.* (1934), t. 41, p. 442.
89. ZEIG (A.-C.). — *Pharm. Journ.*, 3^e série, xxii, p. 701-788.
- 1905. — The Cascara Industry. *Pharmaceutical Era. New-York*, xxxiv, n° 7, p. 150.
- (1906). — *Bull. Sc. Pharm.*, t. 13, p. 125.

TABLE DES MATIERES

	PAGES
AVANT-PROPOS.	7
INTRODUCTION.	9

PREMIERE PARTIE

ETUDE GÉNÉRALE

DE L'ÉCORCE DE RHAMNUS PURSHIANA D. C.	15
--	----

CHAPITRE PREMIER. — <i>La Drogue</i>	17
--	----

CHAPITRE II. — <i>Formes pharmaceutiques</i>	37
--	----

CHAPITRE III. — <i>Action physiologique et usages</i>	49
---	----

DEUXIEME PARTIE

ETUDE EXPÉRIMENTALE

DES PROCÉDÉS D'ÉPUISEMENT DU CASCARA

CHAPITRE PREMIER. — <i>Méthodes utilisées</i>	59
---	----

A) <i>Méthodes chimiques</i>	61
--	----

B) <i>Méthodes physiologiques</i>	67
---	----

CHAPITRE II. — <i>Etude de la valeur comparée des méthodes d'extraction par l'eau</i>	75
A) La forme tisane	76
B) Forme extrait fluide	81
CHAPITRE III. — <i>Etude de la valeur comparée de la lixiviation par des alcools de titres différents</i> ..	91
A) Extraits obtenus par parcolation avec alcool à 50°	92
B) Extraits amers obtenus par épuisement à l'alcool à 30°	94
C) Extraits amers obtenus par épuisement à l'alcool à 90°	95
Méthode de purgation chez l'homme	103

TROISIEME PARTIE

CONTRIBUTION A L'ÉTUDE DU MÉCANISME D'ACTION DES PRÉPARATIONS DE CASCARA	111
<i>Action sur la circulation</i>	113
<i>Action d'un extrait aqueux</i>	116
<i>Action d'un extrait fluidé alcoolique</i>	118
<i>Action d'une solution sodique de frangula émodine</i>	122
RÉSUMÉ ET CONCLUSIONS	129
BIBLIOGRAPHIE.	133
TABLE DES MATIÈRES.	140

En ma qualité de Censeur de tour,

j'ai lu la thèse ayant pour titre :

Recherches pharmaceutiques

sur quelques préparations de Cascara

par Alice VERNON

Je pense que la Faculté

peut en permettre l'impression

Montpellier, le 15 Juin 1942

le Professeur, A. ASTRUC

Vu :

Montpellier, le 15 Juin 1942

le Doyen, A. ASTRUC

Vu et permis d'imprimer :

Montpellier, le 16 Juin 1942

p. le Recteur,

Le Vice-Président du Conseil de l'Université

Augustin FLICHE

